

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Brentuximabvedotin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. April 2013  
von 11.28 Uhr bis 12.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Mühler

Herr Dr. Böhler

Herr Dr. Rosen

Frau Petri

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Herr Dr. Johannes

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

Herr Prof. Dr. Schmitz

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 11.28 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Petri! Meine sehr geehrten Herren! Herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren Brentuximabvedotin. Wir sind in der mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Wir sind in einem Verfahren, das ein Orphan Drug betrifft, deshalb gibt es im Bewertungsverfahren keine Beteiligung des IQWiG. Die Nutzenbewertung, die der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zugrunde liegt, ist eine Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März 2013.

Wir haben zunächst einige Formalia zu klären. Wir führen Wortprotokoll. Weil die Stenografen noch verkehrstechnische Probleme hatten, beginnen wir etwas später. Dafür möchte ich mich entschuldigen. Zur Erleichterung der ordnungsgemäßen Erstellung des Wortprotokolls bitte ich Sie ganz herzlich, wenn Sie nachher Ihre Wortmeldungen abgeben, jeweils Ihren Namen und die Organisation bzw. das Unternehmen zu nennen, das Sie vertreten.

Wir wollen hier heute auch nicht alles, was im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen worden ist, noch einmal vorlesen. Das würde zum einen sicherlich den Zeitrahmen sprengen und zum anderen relativ wenig Mehrwert bringen. Vielmehr sollten wir uns heute zum einen auf Erkenntnisse konzentrieren, die möglicherweise nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens als neue Sichtweisen eingetreten sind, und zum anderen vor allen Dingen auf die Juckelpunkte beschränken, um das einmal untechnisch zu benennen, die nach dem, was aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März hervorgeht, und dem, was der pharmazeutische Unternehmer und andere vorgetragen haben, im Augenblick noch ein Stück weit dissent zwischen den Verfahrensbeteiligten sind.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier die Aussage getätigt, dass er von einem erheblichen Zusatznutzen für beide Indikationen ausgehe. Im Stellungnahmeverfahren hat insbesondere Takeda Pharma vorgetragen, dass neues wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorliege, insbesondere Daten zur Langzeitnachbeobachtung, die bei Dossiereinreichung noch nicht vorgelegen hätten. Es wird mit einem Überlebensvorteil von einem Jahr argumentiert. Es wird vorgetragen, die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten liege in beiden Indikationen bei über 60 Prozent: exakt einmal bei 65 Prozent und einmal bei 63 Prozent. Es wird insbesondere – auch aus meiner Sicht ein wichtiger Punkt – von einer andauernden Remission auch bei längerer Behandlungsdauer ausgegangen. Das sind Punkte, die sicherlich heute hier intensiver fachlich diskutiert werden sollten, zusätzlich zu dem uns alle in sehr großem Maße interessierenden Fragenkomplex: Welche Evidenz kann im konkreten Fall bei diesem Wirkstoff überhaupt gewonnen werden, um in irgendeiner Form einen Zusatznutzen zu belegen? Was sind die Rahmenbedingungen, was sind die Umstände, unter denen Behandlungen in Drittlinien-, Viertlinien- oder sonstiger Therapie erfolgen? Was kann man hier überhaupt an belastbaren Vergleichen generieren? Und wann ist ein Punkt erreicht, wo objektive oder subjektive Unmöglichkeit eintritt? – So viel zur allgemeinen Einleitung.

Bevor wir zu den einzelnen Stellungnehmern kommen, will ich nur noch für das Protokoll feststellen, wer heute hier anwesend ist: Herr Dr. Mühler, Herr Dr. Böhler, Herr Dr. Rosen und Frau Petri für Takeda, Herr Professor Schmitz für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Dintsios für den vfa, Herr Dr. Erdmann und Herr Dr. Johannes für medac Pharma. – Noch einmal herzlich willkommen.

Schriftliche Stellungnahmen haben abgegeben Takeda, der Bundesverband der Arzneimittelhersteller, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, medac, das Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Alle Stellungnahmen sind fristgerecht eingegangen bis auf einen Nachtrag zur Stellungnahme des Universitätsklinikums Köln; aber die Hauptstellungnahme ist fristgerecht am 22.03. hier bei uns eingegangen, sodass alles, was vorliegt, auch formal betrachtet werden kann.

Mein Vorschlag wäre, dass wir mit Takeda beginnen und Takeda einen kurzen Überblick über das gibt, was aus deren Sicht noch über die schriftliche Stellungnahme hinaus besonders herausgehoben werden kann und herausgehoben werden soll, insbesondere was aus deren Sicht an neuem Erkenntnismaterial vorliegt, das für die Beurteilung des Wirkstoffes von Bedeutung ist. – Bitte schön, Frau Petri, Sie haben das Wort.

**Frau Petri (Takeda Pharma Vertrieb):** Herzlichen Dank, Herr Hecken. – Vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, hier noch einmal Stellung zu unserem Nutzendossier zu Brentuximabvedotin/Adcetris® zu nehmen.

Ich würde Ihnen gerne ganz kurz meine Kollegen vorstellen, die dann den weiteren Teil der Stellungnahme bestreiten. Zum einen habe ich Herrn Dr. Mühler mitgebracht. Herr Dr. Mühler ist Medical Advisor für Onkologie bei Takeda in Deutschland. Er hat die Stellungnahme und das Nutzendossier maßgeblich begleitet und ist heute hier, um alle medizinischen Fragen zu beantworten. Herr Dr. Rosen ist Leiter Global Medical Affairs bei Millennium, dem Geschäftsbereich Onkologie von Takeda. Herr Dr. Rosen hat mehrere Jahre an der Charité gearbeitet und war im Zulassungsverfahren bei der EMA und der FDA für Brentuximabvedotin involviert. Herr Dr. Böhler ist Arzt und Leiter der Business Unit Onkologie bei Takeda in Deutschland und ist hier für strategische Aspekte. Mein Name ist Petri. Ich bin Mitarbeiterin im Bereich Market Access und kann, wenn das nachher gewünscht ist, auf die Patientenzahlen und auf die Kosten eingehen.

Zunächst würde ich Herrn Mühler bitten, wie Sie schon vorgeschlagen haben, Herr Hecken, zu den medizinischen Kernaspekten der Stellungnahme noch einmal Stellung zu nehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Mühler, bitte.

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir hier noch einmal die Ergebnisse von Brentuximabvedotin erläutern dürfen. Brentuximabvedotin ist eine zielgerichtete innovative Therapie von CD30-positiven Tumoren. Die beiden Erkrankungen, über die wir hier reden werden – das klassische Hodgkin-Lymphom und das anaplastische großzellige Lymphom ALCL – sind beide hundertprozentig CD30-positive Erkrankungen.

Ich möchte kurz darauf eingehen, weshalb wir glauben, dass bei diesen Erkrankungen ein erheblicher Zusatznutzen für Brentuximabvedotin gerechtfertigt ist. Wir sehen da vor allem folgende Gründe: erstens einen Überlebensvorteil von mindestens einem Jahr gegenüber der derzeitigen klinischen Situation, zweitens ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben gegenüber der vorhergehenden Therapie beim gleichen Patienten als auch ein sehr viel mildereres Nebenwirkungsprofil gegenüber solchen in diesen Erkrankungen benutzten Chemotherapien.

Ich fange mit den Daten zum klassischen Hodgkin-Lymphom an und werde später noch einmal ganz kurz auf das ALCL eingehen.

Das Hodgkin-Lymphom ist ja eigentlich eine sehr gut behandelbare maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Das trifft allerdings nicht für die rezidierte oder refraktäre Situation zu. Dort gibt es keine allgemein anerkannte, zugelassene oder durch Leitlinien vorgegebene Therapieoption. Deshalb haben wir uns bei der Entwicklung von Brentuximabvedotin auch auf diese Patientenpopulation konzentriert. Wie wir, glaube ich, in der schriftlichen Stellungnahme schon ausführlich dargestellt haben,

gibt es für die Situation des Rezidivs nach autologer Stammzellentransplantation, was unsere Indikation ist, sehr gute und valide historische Kontrollen mit mehreren Hundert Patienten aus prospektiven klinischen Studien, die veröffentlicht worden sind. Alle diese Studien, die veröffentlicht worden sind, zeigen sehr reproduzierbar ein Gesamtüberleben dieser Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzellentransplantation von 12 bis 15 Monaten.

Im Dezember 2012 sind unsere Langzeitnachbeobachtungsdaten für unsere Zulassungsstudie bei klassischem Hodgkin veröffentlicht worden. Aus Patientensicht ist sehr vorteilhaft, dass mehr als 50 Prozent der Patienten aus diesen Zulassungsstudien noch am Leben sind. Statistisch gesehen heißt das, dass das mittlere bzw. das mediane Überleben noch nicht erreicht worden ist, was immer eine sehr gute Sache in der Onkologie ist. Wir kennen allerdings das 95-Prozent-Konfidenzintervall, das heißt, wir können mit 95-prozentiger Sicherheit sagen, dass das mediane Überleben in unserer Zulassungsstudie Hodgkin mehr als 28,7 Monate betragen wird. Gegenüber den historischen Kontrollen mit 12 bis 15 Monaten ergibt sich aus unserer Sicht hier mindestens ein einjähriger Überlebensvorteil. Wir glauben deshalb, dass ein erheblicher Zusatznutzen gerechtfertigt ist.

Ein weiterer Baustein unserer Nutzenbewertung für Brentuximabvedotin war, dass wir uns zusätzlich zu den Daten zum Gesamtüberleben auch das progressionsfreie Überleben dieser Patienten intraindividuell gegenüber der vorhergehenden Therapie angesehen haben. Das ist immer ein sehr guter Parameter in der Onkologie, weil mit jeder zusätzlichen Therapielinie das progressionsfreie Überleben kürzer wird, weil natürlich nur rezidierte bzw. refraktäre Patienten die nächste Therapielinie brauchen. Wir haben das ganz erstaunliche Phänomen gesehen, dass nach Brentuximabvedotin im Drittlinieneinsatz das progressionsfreie Überleben signifikant länger war als in der vorhergehenden Therapie bei demselben Patienten. Das ist ein sehr guter Befund aus unseren klinischen Studien.

Als Letztes möchte ich noch einmal darauf eingehen – das haben wir schon in der schriftlichen Stellungnahme sehr ausführlich getan –, dass wir ein sehr viel mildereres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den bisher bei diesen Erkrankungen eingesetzten Chemotherapie-Regimen haben. Wir hatten in unserer schriftlichen Stellungnahme gezeigt, dass wir deutlich verringerte hämatotoxische Auswirkungen gegenüber anderen Chemotherapeutika haben, die bei diesen Erkrankungen eingesetzt werden. Die Anzahl als auch der Grad der peripheren Neuropathien waren deutlich geringer bzw. milder als bei anderen Chemotherapien, die in dieser Indikation eingesetzt werden.

In diesem Zusammenhang wollen wir einmal darauf verweisen, dass, wenn wir einen Vergleich mit anderen Chemotherapeutika, mit anderen Erstlinien-Regimen machen, diese Toxizität bei bisher unbehandelten Patienten gesehen worden ist, unsere sehr milde Toxizität dagegen in einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv, in dem zum Beispiel mehr als 20 Prozent der Patienten, bevor sie in diese Studie gekommen sind, schon eine präexistierende periphere Neuropathie hatten. Sehr wenige dieser peripheren Neuropathien sind auch in Grad III gekommen; das ist auch für die Patienten immer sehr wichtig, weil Grad III immer eine Beeinflussung bzw. Behinderung der täglichen Lebensabläufe für den Patienten bedeutet; auch hier sind wir deutlich geringer als andere Chemotherapie-Regime in diesen Indikationen, in diesen Erkrankungen. Die peripheren Neuropathien sind reversibel, das heißt, wir haben bereits unter der Therapie einige Fälle gesehen, wo die peripheren Neuropathien verschwunden sind, und auch nach dem Beenden der Therapie sind die meisten der peripheren Neuropathien entweder verschwunden oder sehr milde geworden.

Ein weiterer Befund: Die Winkelalkaloide, die Teil fast jeder Lymphomtherapie sind, zeigen ein sogenanntes Coasting-Phänomen bei peripheren Neuropathien, das heißt, dass sich, obwohl die Therapie beendet worden ist, die periphere Neuropathie noch für Monate verschlechtert. Das ist in der Literatur immer wieder beschrieben worden. Dieses haben wir bei Brentuximabvedotin nicht gesehen.

Ich glaube, dieses sehr gute Nebenwirkungsprofil hat auch damit zu tun, dass der Wirkstoff bei Brentuximabvedotin sehr gezielt an die CD30-positiven Zellen gebracht wird. – Soweit zum Hodgkin.

Nur noch ein paar kurze Sätze zum anaplastischen großzelligen Lymphom ALCL. Auch hier gibt es einen großen therapeutischen Bedarf an neuen Therapieoptionen. Auch in der rezidierten und refraktären Situation beim ALCL gibt es keine allgemein anerkannten, zugelassenen oder durch Leitlinien vorgegebenen Therapien. Wir haben auch hier extrem gute Therapieergebnisse gesehen. Die objektive Ansprechraten in der rezidierten Situation betrug 86 Prozent in unserer klinischen Studie. Auch hier ist das mediane Überleben noch nicht erreicht, weil mehr als 50 Prozent der Patienten selbst nach Langzeitnachbeobachtung noch am Leben sind. Wir haben auch gesehen, dass bisherige negative prognostische Faktoren – es ist bekannt, dass Leute mit dieser Indikation, die keine anaplastische Lymphomkinase haben, einen sehr schlechten Verlauf haben – bei Behandlungen mit Brentuximabvedotin gar keine Rolle spielen. Wir haben auch ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben gegenüber der vorangegangenen Therapie gesehen.

Die Situation mit den historischen Vergleichen beim ALCL ist ein bisschen anders, da zunächst einmal ALCL eine sehr viel seltenere Erkrankung als das Hodgkin-Lymphom ist. Unsere Zulassungsstudie beim ALCL ist die größte jemals in dieser Indikation durchgeführte und publizierte Studie. Vor allem ist ALCL aber eine relativ junge Erkrankung. Es wurde erst mit dem 2008-Update der WHO-Klassifikationen als eigenständige Erkrankung eingeführt und abgegrenzt. Deshalb versehen es viele Publikationen vor 2008 mit anderen Namen; und es ist sehr schwierig, diese zu nutzen, weil man oft andere Abgrenzungen hatte, als es sie jetzt nach 2008 gibt.

Zusammenfassend möchte ich sagen: Wir glauben, dass die Daten von Brentuximabvedotin einen erheblichen Zusatznutzen dadurch rechtfertigen, dass wir einen Überlebensvorteil von mindestens einem Jahr und ein sehr viel längeres progressionsfreies Überleben für den Patienten bieten, der natürlich auch immer Angst vor einer weiteren Progression oder einem weiteren Rezidiv seiner Erkrankung hat, und das alles bei einem sehr verbesserten Nebenwirkungsprofil. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mühler. – Möchte noch jemand ergänzen, oder sollen wir die Runde freigeben, um Fragen zu stellen? – Ich sehe niemanden. Dann meine Frage an die Bänke: Gibt es Fragen zu dem, was Herr Mühler und Frau Petri vorgetragen haben? – Bitte schön, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Frage zu der Intra-Patientenkontrolle. Sie ja haben gesagt, dass das ein ganz gutes Maß wäre und dass das PFS mit Brentuximabvedotin besser wäre bei in späterer Linie behandelten Patienten. Wie gut sind die Daten der Vortherapien erfasst gewesen? Sie sind ja nicht in der Studie selber erfasst worden, sondern die müssen Sie ja irgendwie aus historischen Daten bekommen haben. Wir wissen ja, dass PFS relativ anfällig für falsche Interpretationen ist und man dies sehr sorgfältig machen muss. Wie sicher sind Sie, dass Sie die richtigen Daten dazu haben?

**Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb):** Die Daten sind gesammelt und monitoriert worden. Ich stimme Ihnen zu, dass es natürlich eine gewisse Subjektivität beim progressionsfreien Überleben gibt. Aber die Studie ist nach allen Standards durchgeführt worden, und die Daten sind monitoriert worden. Insofern denke ich, dass das Argument, das Sie vorgebracht haben, dass es sehr vage sei, die Vortherapie zu beurteilen, nicht gültig ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding noch einmal.

**Herr Dr. Eyding:** Direkt eine Nachfrage. Monitort heißt aber, dass Sie die Daten schon im ICF erfasst haben, aber sie nicht selber bestimmt haben; das heißt, Sie mussten sie vom Patienten berichtet bekommen bzw. vom vorbehandelnden Arzt bekommen. Ich weiß nicht, wie Sie sie bekommen haben; aber Sie haben sie jedenfalls nicht selbst in der Studie bestimmt. Das habe ich richtig verstanden?

**Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb):** Die Daten sind aus den Patientenakten entnommen worden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Ja bitte, Herr Kulig

**Herr Dr. Kulig:** Meine erste Frage wäre in eine ähnliche Richtung gegangen, und auch ich hätte, wie Herr Eyding, nach dem intraindividuellen Vergleich gefragt.

Die zweite Frage ist: Sie haben ja gesagt, dass Sie neue Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt haben. Da ist der Endpunkt etwas härter. Trotzdem frage ich noch einmal nach: Sie haben gesagt, Daten-Cut-off war Juli 2012. Das konnten Sie im Dossier 2 vom November 2012 noch nicht vorlegen, aber im Dezember 2012 gab es dann eine Veröffentlichung. Da habe ich mich so ein bisschen gefragt: Konnten die Daten deswegen noch nicht im November im Dossier vorliegen? – Warum ich das so ein bisschen betone: Für uns sind natürlich Daten, die im Nachhinein in der Stellungnahme eingereicht werden, immer schwieriger auf Validität zu beurteilen, als wenn sie wirklich schon im Dossier vorliegen. Dann hat man einfach mehr Angaben.

Schließlich die Frage: Welche Studienmethodik bzw. welche Erfassungs- und Datenerhebungsmethodik liegt diesen Langzeitbeobachtungen, die auch die EMA noch einmal gefordert hat, zugrunde?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Erst einmal zu Ihrer Frage zum Publikationszeitpunkt. Dieser ist natürlich immer schwer für uns zu beeinflussen. Die Daten sind ja auf dem ASH – das ist ein großer Hämatologie/Onkologie-Kongress in den USA – vorgestellt worden. Von der Gruppe der Investigators, die damals diese Zulassungsstudie gemacht haben, wurde, glaube ich, am 10. oder 12. Dezember vorgetragen. Wir als Firma haben diese Daten vor dem Vortrag auch nicht gekannt, weil es die Auswertung durch die Investigators, durch diese Studiengruppe war. Deshalb konnten wir diese Daten leider nicht einreichen – wir hätten sie sehr gerne eingereicht, weil natürlich diese Daten auch für uns sehr wichtig sind – und konnten sie noch nicht berichten, sondern mussten sie erst sozusagen mit der Stellungnahme nachreichen. Das vielleicht dazu.

Ich müsste meine Kollegen fragen, ob es noch etwas dazu gibt, wie genau die Überlebensbeurteilung gemacht worden ist.

**Herr Dr. Kulig:** Wenn es hieß, eine Nachbeobachtung wurde gefordert: Ist das nach denselben Kriterien, die vorher im Studienprotokoll festgelegt wurden, passiert? Musste dort etwas, weil erst hinterher die Nachforderung kam, geändert werden, weil es vorher gar nicht so möglich war? Es geht also einfach um die Vergleichbarkeit der Daten.

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Wir haben von der EMA die Auflage, dass wir unsere Patienten nachbeobachten und auch darüber berichten. Es war aber natürlich schon immer klar, dass wir diese Patienten langfristig weiter nachbeobachten. Ich will jetzt nicht den Eindruck entstehen lassen, dass wir diese Nachbeobachtung erst gemacht haben, weil wir im Zuge der Zulassung eine Auflage bekommen haben, sondern das war sowieso Teil unseres klinischen Planes. Dass die EMA gesagt hat: „Wenn ihr die klinischen Nachbeobachtungsdaten habt, dann wollen wir die sehen“, ist na-

türlich ganz klar. Diese Daten würde ich als Zulassungsbehörde auch sehen wollen, weil sie wichtig sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Weitere Fragen? – Herr Müller, bitte.

**Herr Müller:** Können Sie noch einmal kurz zusammenfassen, warum Sie gerade in der Gruppe der Hodgkin-Patienten keine vergleichende Studie gemacht hatten? Es handelt sich ja, wie auch Sie gesagt hatten, um keine seltene Erkrankung, und bei etwa 20 Prozent Rezidiven sind ja dann auch die 20 Prozent nicht selten. Was war da jetzt die Rationale, dass Sie hier eine einarmige Studie gemacht haben?

**Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb):** Der Grund dafür liegt darin, dass die Phase-I-Studien – es gab zwei Phase-I-Studien – einen sehr erfolversprechenden Nutzen für Patienten demonstriert haben. Daraufhin wurde von unserem Partner Seattle Genetics mit der FDA besprochen, dass man Patienten in einer solchen Situation nicht auf einen Kontrollarm setzen könne, weil diese Studienpopulation – relapsed/refractory – schon mediane Therapieoptionen wahrgenommen hat und insofern nur noch Placebo die einzig wahre Option gewesen wäre. Das wurde als nicht zumutbar angesehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig und dann Frau Teupen. Bitte.

**Herr Dr. Kulig:** Ich habe auch eine Frage zur historischen Kontrolle. Aber zunächst zu meiner vorigen Frage: Sie haben dies – ich insistiere bewusst ein bisschen, weil die Antwort für mich noch nicht ganz eindeutig war – gemäß den Kriterien, die Sie vorher im Studienprotokoll festgelegt haben, auch weiterhin so fortgeführt?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Das ist richtig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Klare Antwort, Herr Kulig.

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Zu den historischen Kontrollen – –

**Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb):** Ich möchte gerne noch etwas zum vorherigen Punkt sagen. Sie müssen sich in die Situation von Prüfärzten versetzen – und wir haben ja akademische Vertreter im Raum –, die natürlich ein Interesse haben, Daten rauszubringen. Als Sponsor müssen Sie natürlich gewisse Qualitätskriterien sicherstellen, bevor man Dinge einreicht. Also ich hoffe, dass das auch noch eine Erklärung ist, die für Sie Sinn macht, warum man nicht unmittelbar nach der Repräsentation die Sachen einreichen kann. Da muss vorher ein gewisses Monitoring durchgeführt werden, bevor man die Sachen einreichen kann. Und eine Publikation bei einem Meeting wie ASH hat eben einen anderen Status; die Prüfärzte wissen eben, so eine Chance hat man nur einmal pro Jahr.

**Herr Dr. Kulig:** Ich kenne das ganz gut. Ich habe auch viele Jahre in der universitären Forschung gearbeitet. Trotzdem besteht für mich schon noch ein Unterschied zwischen einem Monitoring, einer wirklich validen Datenerhebung, und den Kriterien, nach denen man bei ASH vorträgt. Das möchte ich doch noch einmal unterscheiden. Mir ging es wirklich um die Methodik, wie die Studie an sich abgelaufen ist, und weniger darum, ob man das dann bei ASH vortragen kann oder nicht. Natürlich sollen dort auch gute Daten vorgetragen werden; das ist klar.

Die zweite Frage bezieht sich auf die historische Kontrolle. Wir wollen, um einen Therapieeffekt valide beurteilen zu können, natürlich immer einen Vergleich haben, um es wirklich an einer Referenz festzumachen und um zu sehen: Okay, das ist im Vergleich zu yx soundso groß. – Sie haben jetzt diese



historischen Kontrollen vorgelegt, weil die Studie an sich einarmig war. In dem zuerst eingereichten Dossier war für uns zum einen die Methodik ein bisschen schwierig zu verstehen, zum anderen war für uns nicht so klar: In der Stellungnahme reichen Sie andere Daten, andere Veröffentlichungen, andere Studien ein, die in dem eigentlich eingereichten Dossier nicht vorhanden sind, obwohl diese Veröffentlichungen, die Sie jetzt einreichen, auch schon vorher, zum Beispiel in den Jahren 2005 und 2006, veröffentlicht wurden. Daraus ergibt sich die Frage: Warum jetzt ein anderes Vorgehen in der Stellungnahme? Warum waren die nicht schon vorher im Dossier? Es macht uns Schwierigkeiten, diese neuen Daten einzuordnen, auch vom Ausmaß her. In dem zuerst eingereichten Dossier wird zum Beispiel von 26,9 Monaten Überleben, Progression-free Survival, gesprochen, was ja ungefähr dem entspricht, was Sie auch für Brentuximab sagen. Jetzt in dieser neuen Zusammenfassung sehen die Daten schon wieder etwas anders aus. Das ist noch etwas unklar.

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Die beiden Publikationen, die wir auch in der schriftlichen Stellungnahme als historische Kontrollen im Vergleich zum Gesamtüberleben mit Brentuximab gebracht haben bzw. noch einmal hervorgehoben haben, sind beide im Nutzendossier enthalten und sind auch dort genauso beschrieben worden. Das ist vielleicht ein bisschen untergegangen, weil neben den historischen Kontrollen zum Gesamtüberleben auch noch andere historische Kontrollen, zum Beispiel eine Metaanalyse zu Komplettremissionen, Teil dieses Nutzendossiers waren. Aber auf keinen Fall sind diese Daten neu, noch sind sie in der Stellungnahme neu; das alles ist natürlich im Nutzendossier auch schon erwähnt worden. Wir wollten aber in der schriftlichen Stellungnahme, da Sie in Ihrer Einschätzung unseres Dossiers sehr stark auf das Gesamtüberleben und die historischen Kontrollen im Gesamtüberleben Wert gelegt haben, einfach noch einmal, auch aufgrund unserer neuen Gesamtüberlebensdaten, auf die historischen Kontrollen eingehen, die wir im Bereich Gesamtüberleben im Nutzendossier schon genannt haben.

Des Weiteren ist es gerade bei einer der Publikationen, nämlich Arai, sehr schwierig, wenn man jetzt nicht in der Materie drinsteckt, die verschiedenen Komponenten in dieser Publikation genau zu sehen. Wir haben es in der schriftlichen Stellungnahme, glaube ich, einfach noch einmal ein bisschen besser geschafft, für Sie diese Daten darzustellen, die wir auch schon im Nutzendossier hatten.

Zunächst ging es uns bei den Daten darum, darzustellen, dass für das, was in manchen Publikationen als Gesamtüberleben bezeichnet wird, ein anderes Anfangsdatum gewählt wird; es geht darum, wo man anfängt, das Gesamtüberleben zu zählen. Das ist manchmal zwischen verschiedenen Publikationen ein bisschen schwierig. In einer der Publikationen ging das genannte Gesamtüberleben ab dem Datum der Transplantation. Normalerweise sollte man, wenn man in die Population der Patienten guckt, bei der es um das Rezidiv nach der Stammzelltransplantation geht, mit dem Datum des Auftretens des Rezidivs beginnen. Das wird oftmals dann in Publikationen Post Progression Survival genannt. Um sicherzustellen, dass Sie wirklich genau verstehen, was vergleichbare Daten sind, haben wir das, glaube ich, in unserer schriftlichen Stellungnahme noch einmal ein bisschen deutlicher gemacht. Wir haben nämlich aus Ihrer Beurteilung unseres Nutzendossiers abgeleitet, dass wir wohl die wirklich relevanten Vergleichsdaten zum Gesamtüberleben nicht besonders gut dargestellt haben. Deshalb haben wir noch einmal versucht, das ein bisschen koordinierter darzustellen, als wie wir es im Nutzendossier geschafft hatten.

Was die historischen Kontrollen zum Gesamtüberleben betrifft: Es gibt 411 Patienten aus einem französischen Register; es gibt 345 Patienten aus prospektiven klinischen Studien aus elf Zentren. Das betrifft Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation. Das ist die Arai-Publikation. Es gibt eine zweite Publikation, Sureda, die 365 Patienten nach autologer Stammzelltransplantation angeschaut hat. Diese 365 Patienten waren konsekutive, also nachfolgende Patienten; da gab es keine

Lücken, dass also drei Patienten mal nicht in diese Studie reingekommen sind. Es war auch eine prospektive Studie. Deshalb sind diese Daten sehr valide. Von diesen 365 Patienten haben 77 ein Rezidiv entwickelt. Bei diesen 77 Patienten ist dann noch einmal getrennt geschaut worden, wie das Gesamtüberleben nach Rezidiv war. Deshalb muss man sich diese Publikationen wirklich gut anschauen.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme, glaube ich, noch einmal besser dargestellt, welche Daten zu welchen dazugehören, und auch Wert darauf gelegt, die Daten aus prospektiven Studien, die konsekutive Patienten umfassen, die also einen sehr hohen Validitätsgrad haben, noch einmal getrennt darzustellen, sodass sie nicht mit anderen Daten, die einen nicht so hohen Validitätsgrad haben, vermischt werden. Beide Publikationen sind mit dem Nutzendossier eingereicht worden, auch als pdf-Datei, sind Teil des Nutzendossiers gewesen und auch so dargestellt worden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Noch eine Nachfrage, Herr Kulig, dann Frau Teupen.

**Herr Dr. Kulig:** Ich habe trotzdem Schwierigkeiten. In einer Tabelle im Nutzendossier zählen Sie ja die ganzen Studien auf, die Sie für die historischen Vergleiche verwandt haben. Sie haben auch Daten für das Overall Survival herausgestellt. Wie gesagt, diese Studien, die Sie jetzt hier als prospektive Studien bezeichnen, die auch schon vor Dossiereinreichung veröffentlicht wurden, tauchen in dieser Tabelle nicht auf. Deswegen ist die Frage – das war wirklich schwer zu beurteilen –: Ist dort noch einmal eine andere Suche, eine andere Systematik benutzt worden? Uns haben diese Studien im ursprünglich eingereichten Dossier gefehlt.

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Im ursprünglichen Dossier haben wir alle 711 Patienten aus der Arai-Publikation zusammen dargestellt. Es wäre sicherlich gescheiter gewesen, die 411 Patienten, die aus dem Register kamen, und die mehr als 300 Patienten, die aus prospektiven klinischen Studien kamen, getrennt darzustellen. Das ist im Nutzendossier nicht passiert, und dafür trage ich die Verantwortung, richtig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Und sind entsprechend betrübt und versuchen, das jetzt eben darzustellen. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Herzlichen Dank. – Sie gehen ja von dem starken patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus. Gibt es eine Rationale, warum Sie die Lebensqualität nicht auch mit erhoben haben?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Also erst einmal: Lebensqualität ist natürlich wichtig, und auch Endpunkte, die auf die Patientenqualität Einfluss haben, sind für uns sehr wichtig. Einer der Parameter, die großen Einfluss auf das Wohlbefinden des Patienten haben, sind B-Symptome. Das ist eine Symptomatik aus Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust, die sehr typisch für einen aggressiven Verlauf von Lymphomen ist. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass vier von fünf Patienten diese B-Symptomatik nach Behandlung mit Brentuximabvedotin verlieren. In unserer Studie sind aber keine standardisierten Patientenfragebögen zum Einsatz gekommen; das ist richtig.

Takeda Deutschland fängt gerade eine nichtinterventionelle Studie mit dem Fokus auf Versorgungsforschung und Lebensqualität an und wird hier auch standardisierte Patientenfragebögen benutzen. Wir werden dazu drei Faktfragebögen, die so auch in der Onkologie allgemein anerkannt sind, benutzen. Wir werden Ende des Jahres sicherlich eine erste Auswertung haben, die wir auch veröffentlichen wollen, weil es für uns wichtig ist, mithilfe dieser standardisierten Fragebögen noch einmal zu

zeigen, welche Bedeutung Brentuximabvedotin auch für die Lebensqualität der Patienten hat. Solche standardisierten Patientenfragebögen werden auch Bestandteil aller weiteren laufenden Studien sein. Für die Zulassungsstudien gab es das nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wie lange laufen die Studien noch, die Sie gerade ansprachen und in denen es dann eben etwas stärker um Lebensqualitätsdaten geht?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Es gibt für Brentuximabvedotin eine ganze Reihe von Studien, die laufen, zum Teil aus Commitments gegenüber der EMA. Aber wir haben eben auch eine nichtinterventionelle Studie, die ein Jahr laufen wird. Wir werden eine Zwischenauswertung Ende des Jahres haben, die wir auch so schnell wie möglich veröffentlichen wollen. Das ist eine nichtinterventionelle Studie in Deutschland, wo es wirklich darum geht, im Bereich Versorgungsforschung zu lernen, wie und wo die Patienten diagnostiziert werden, wie sie weiterbehandelt werden, warum sie eventuell den Behandler wechseln. Aber es gibt auch mehrere Fragen zur Lebensqualität der Patienten. Wir gucken zum Beispiel auf Fertilitätsprophylaxe bei Männern und Frauen, wir erheben da Daten. Wir haben, wie gesagt, diese drei Datenbögen zur standardisierten Lebensqualität. Wir versuchen da wirklich, so schnell wie möglich Daten für Sie verfügbar zu machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Wieso haben Sie denn dann die Faktfragebögen nicht eingesetzt?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Das ist eine Frage, die ich natürlich beantworten kann. Unser Partner, Seattle Genetics, der für diese Studien verantwortlich war, hat diese Studien in den USA bzw. international durchgeführt, aber wir waren sozusagen nicht entscheidend daran beteiligt. Die Zusammenarbeit zwischen Takeda und Seattle Genetics oder Takeda und Millennium und Seattle Genetics ist sehr eng, und es ist auch einer der Punkte, die wir immer schon kommuniziert haben, dass diese Teil einer weiteren Studie werden müssen. Davon ist inzwischen auch Seattle Genetics überzeugt. Deshalb kann ich hier sagen, dass es bei allen weiteren Studien diese Faktfragebögen geben wird. Wir haben sie auch deshalb für unsere nichtinterventionelle Studie hier in Deutschland genommen, weil sie Teil aller weiteren Studien für Brentuximabvedotin sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Aber für mich kann ich festhalten: In einem guten Jahr, vielleicht in anderthalb Jahren sind belastbare Daten verfügbar?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Wir haben als Daten-Cut-off für die Qualitätsdaten Oktober festgelegt und hoffen natürlich, dass wir sie relativ schnell – vielleicht einen Monat später – veröffentlichen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich insistiere an der Stelle nur, weil wir uns jetzt partiell öffentlichen Anwürfen ausgesetzt sehen, die dahin gehen, dass hier nur das bloße Überleben gemessen würde und Lebensqualitätsdaten möglicherweise ein Stück weit in den Hintergrund bei den Bewertungen träten. Insofern ist es für uns natürlich von hohem Interesse, solche Daten, wenn sie vorliegen, auch in Bewertungen mit einfließen zu lassen; denn das Überleben ist das eine; die Qualität des Überlebens ist das andere. Das erklärt ein Stück weit diese Nachfrage. – Herr Eyding, Frau Steiner.

**Herr Dr. Eyding:** Noch einmal zurück zu den historischen Kontrollen, vielleicht ein bisschen allgemeiner. Es ist klar, dass Sie jetzt verteidigen, dass Ihre gewählten historischen Kontrollen adäquat sind. Aber Sie würden wahrscheinlich auch nicht so weit gehen, zu sagen, dass sie so gut wären wie

ein randomisierter Vergleich. Vielleicht können Sie noch einmal dazu Stellung nehmen, vielleicht auch der Vertreter der Fachwissenschaft, was denn die größte Infragestellung der Validität der historischen Kontrollen sein könnte. Die ersten Studien, die da herangezogen worden sind, sind ja von 2005 bis 2009, wenn ich das richtig im Kopf habe. Seitdem hat sich sicherlich etwas getan. Was hat sich denn getan, was sozusagen den Unterschied zu heute ausmachen könnte? Dazu hätte ich gerne eine Stellungnahme von Ihnen. Das wäre sehr gut.

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Ich werde natürlich den Fachvertretern, die klinisch arbeiten, das Wort überlassen, aber ich möchte zuvor ganz kurz sagen: In einer dieser Studien, bei Arai, die die meisten Patienten hat, ist auch ein historischer Vergleich zwischen Patienten gemacht worden, die zwischen 1990 und 2000 und zwischen 2000 und 2010 transplantiert worden sind. Da ist kein Unterschied im Gesamtüberleben gefunden worden. Autologe Stammzelltransplantationen beim Rezidiv sind natürlich keine Alltagssache, sondern man geht – das ist durchaus valide –, um hohe Patientenzahlen für so eine historische Kontrolle zu bekommen, wirklich oftmals 10, 15 Jahre zurück. Es wurde aber keine Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Transplantationen in dieser Studie gefunden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schmitz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO):** Schönen guten Tag! Sie möchten gerne – das ergibt sich für mich aus der Diskussion – eine prospektive Phase-III-Studie mit Randomisation haben. Das kann man verstehen; das ist der Goldstandard; da gibt es gar keine Diskussion. Sie müssen sich aber natürlich darüber im Klaren sein – Herr Mühler hat es ja teilweise gesagt –: Wir reden hier über eine seltene Erkrankung, deswegen Orphan-Drug-Status. Ich kann Ihnen aus eigener Erfahrung sagen, weil ich so eine Rezidiv-Studie bei Hodgkin geleitet habe – diese ist vor zehn Jahren publiziert worden; es gab auch noch eine andere, die wir in Deutschland mit der Deutschen Hodgkin Studiengruppe publiziert haben, die im Übrigen die größte Studiengruppe weltweit zu diesem Thema ist –: Sie müssen halt mit Laufzeiten von vier, fünf und mehr Jahren rechnen plus Auswertung. Da sind Sie dann in einem Zeitfenster, das für viele Innovationen sehr, sehr schwierig ist.

Eine weitere interessante Frage ist: Wie kam es, dass Phase I, Phase II gemacht wurden und dann keine Phase III? Aus meiner Sicht als Kliniker muss man sagen: Ich glaube, wir alle, möglicherweise auch die entsprechende Firma, sind von der Effektivität sehr überrascht worden. Als wir die Phase-I-Daten im *New England Journal* gelesen haben, waren wir alle extrem überrascht; auch ich habe die Daten erst einmal schwer glauben können. Dann gab es die Phase-II-Daten. Man kann als Kliniker, der sich nun viele, viele Jahre und Jahrzehnte damit beschäftigt, nur sagen: Diese Daten sind sowohl für ALCL als auch für Hodgkin so gut, dass man ein Problem bekommt, wenn man, nachdem man sie gelesen hat, sagt: Ich möchte genau in dieser Indikation jetzt noch eine Phase-III-Studie machen. Das würde uns, glaube ich, vor große Probleme stellen. Und ich bezweifle, dass es in Deutschland eine Ethikkommission gibt, die Ihnen, wenn Sie es mit ihr besprechen, sagt: Okay, dann machen Sie diese Studie. – Ganz abgesehen davon – das sage ich auch aus Erfahrung –, dass Sie Schwierigkeiten haben werden, die Zentren, die Sie für so eine Studie brauchen, zu motivieren. Die Daten für diese Substanz – man muss ja auch sagen: als Einzelsubstanz; bisher haben wir immer auch Kombinationstherapien gerade am Ende der Therapie für diese Patienten benutzt – sind so hervorragend, dass man einfach große Schwierigkeiten hat, sich vorzustellen, dass noch eine Phase-III-Studie mit dieser Substanz, getestet gegen welchen Komparator auch immer, zuwege gebracht wird.

Die Daten zur Effektivität sind, glaube ich, für die behandelnden Ärzte so überzeugend, dass man sagen kann: Man wird nicht darum herumkommen, diese Substanz einzusetzen. In vielen Fällen geht es ja auch um die Frage – bei Hodgkin als auch bei ALCL –: Kann man den Patienten dann, wenn sie

auf diese Therapie angesprochen haben, noch eine autologe oder allogene Transplantation anbieten, die dann wirklich eine Heilung für diese Patienten in Aussicht stellt? Auch das ist ein Punkt, den man berücksichtigen will.

Vielleicht zum Schluss: Nachdem ich die Diskussion verfolgt habe und auch vor dem Hintergrund dessen, was ich schriftlich zur Safety und zu den Nebenwirkungen bekommen habe, gibt es, glaube ich, zwei Dinge, die etwas zu kurz gekommen sind. Zunächst einmal reden wir in diesen Phase-II-Studien über Patienten, die ja schon einiges an Therapie über sich haben ergehen lassen. Deswegen werden da auch sicher gewisse Residuen vorhanden sein. Auf der anderen Seite sind Hodgkin-Patienten – das sind ja gerade oft junge Menschen – daran interessiert, zu überleben, ob sie nun eine gewisse Neuropathie tolerieren müssen oder nicht. Ich sehe ja selbst in meiner täglichen Arbeit: Für diese Patienten ist es nicht wirklich wichtig, ob sie eine gewisse Zeit mit einer Neuropathie leben müssen. Sie wollen überleben, und das relativiert für mich als behandelnden Arzt irgendwie die Frage: Wie toxisch ist diese Substanz, oder wie viel Neuropathie – darum geht es ja im Wesentlichen – wird induziert? Das ist eine Frage, die nicht unwichtig ist, wenn man über ältere Leute redet, die dann vielleicht auch keine Option für eine Transplantation haben. Für die Mehrzahl der jüngeren Patienten ist das aber sicher eine zweitrangige Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Schmitz. – Wir haben noch Herrn Eyding und Frau Steiner.

**Herr Dr. Eyding:** Ich hatte eigentlich nur eine methodische Frage gestellt. Wir haben ja viele einarmige Studien bei anderen Indikationen gehabt, wo wir in den randomisierten Vergleichen, die sich dann angeschlossen haben, teilweise gar keinen Effekt oder sogar den gegenteiligen Effekt gesehen haben. Und wir wissen ja, dass die Onkologie ein sich schnell bewegendes Feld ist. Deswegen noch einmal die Frage: Was hat sich – wir müssen die historischen Vergleichsdaten einfach aus methodischer Sicht diskutieren – seit 2005 in der Begleitbehandlung in allen möglichen anderen Dingen, die das Gesamtüberleben oder die Progression beeinflussen können, geändert? Oder: Was ist am ehesten ein Faktor, den man berücksichtigen muss, um zu beurteilen, inwiefern diese historischen Kontrollen heute wirklich noch gelten?

**Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO):** Da gebe ich Ihnen völlig recht. Historische Kontrollen sind immer zweite oder dritte Wahl. Das muss man klar sagen. Wir wissen natürlich, dass sich das gesamte Umfeld irgendwie ändert, dass sich zum Beispiel die Primärtherapie ändert etc.

Wir haben gerade eine große Analyse bei etwa 500 Hodgkin-Patienten gemacht. Was wird aus diesen Patienten, wenn sie, nachdem sie eine autologe Transplantation bekommen haben, wieder ein Rezidiv erleiden? Was kann man für diese Patienten erwarten? Die Ergebnisse dieser EBMT-Analyse, also einer Analyse der European Group for Blood and Marrow Transplantation, sind sehr heterogen. Sie hängen von verschiedenen Parametern ab, zum Beispiel: Wann ist das Rezidiv aufgetreten? Wie gut geht es dem Patienten? Wie viele Vortherapien etc. haben sie gehabt? – Die Lektion aus dieser Untersuchung, die relativ viele Patienten beinhaltet, und anderen ist für mich, dass historische Kontrollen immer schwierig zu beurteilen sind. Das wird, glaube ich, niemand infrage stellen wollen.

Wenn Sie über große Tumorentitäten wie Mammakarzinom, Bronchialkarzinom sprechen wollen, dann sind – das ist klar – immer entsprechende Studien gefordert; und sie sind ja auch größtenteils gemacht worden. Hier, bei dieser Substanz geht es wirklich konkret darum: Es sind einfach sehr wenige Patienten, es sind noch viel, viel weniger Patienten, die rezidivieren, es gibt noch viel, viel weniger Patienten, die nach der Transplantation rezidivieren; die Kohorten werden also immer kleiner. Die

Ergebnisse mit dieser Substanz sind demgegenüber so überraschend gut, dass Sie wahrscheinlich 2013 kaum jemanden finden werden, der eine solche Studie, wie Sie sie fordern, noch machen wird. Das ist einfach eine Tatsache, und der muss man in irgendeiner Form Rechnung tragen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, Nachfrage.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe gar keine solche Studie gefordert. Ich wollte eigentlich nur wissen, was sich möglicherweise geändert hat. Möglicherweise ist die Studie wirklich nicht durchführbar; das will ich jetzt gar nicht beurteilen. Die Frage ist nur: Hat sich da gar nichts getan? Können wir die Daten so nehmen, wie sie sind, und brauchen wir mit keinerlei Effektmodifikation seit 2005 zu rechnen? Oder hat sich da doch etwas in dem Feld bewegt, sodass der Vergleich, der zwischen diesen zeitlich weit auseinanderliegenden Gruppen angestellt wird, durchaus ein bisschen infrage zu stellen ist? Was ist da aus Ihrer Sicht und aus Ihrer Erfahrung dasjenige, was sich in der Praxis so geändert hat, das diesen Vergleich am ehesten infrage stellt? Vielleicht gibt es auch nichts, was sich geändert hat. Ich weiß es nicht. Deswegen die ganz offene Frage: Was hat sich da getan?

**Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO):** Also das ist halt die Frage, wie feingranulär Sie die Dinge analysieren wollen. Wenn Sie die Dinge jetzt ein wenig grob sehen, dann kann man sagen: Gut, also ein Patient mit Morbus Hodgkin zum Beispiel bekommt in Deutschland eine bestimmte Therapie namens BEACOPP. Da hat sich nicht so furchtbar viel geändert, würde ich sagen. Wir reden zum Beispiel darüber, wie viele Zyklen man bekommt. Und wenn ein Patient ein Rezidiv erleidet, ist der Standard immer noch, dass er, wenn er jung und fit genug ist, eine sogenannte Salvage-Therapie, also eine Rezidivbehandlung, bekommt und dann, wenn er genug Stammzellen gesammelt hat und eine gewisse Remission hat, autolog transplantiert wird. Ich würde also sagen: Nach 2005 hat sich, wenn Sie es so relativ schlicht betrachten, nicht furchtbar viel getan.

Natürlich werden Sie sofort sagen können: Es hat sich aber doch etwas getan. Da haben Sie teilweise recht. Bestimmte Dinge – ich nenne einmal Antibiotikaprophylaxen, den Umgang mit anderen Medikamenten – haben sich glücklicherweise geändert. Das können wir auch an bestimmten Publikationen zeigen. Insofern hat die Gefährdung des Patienten durch die Therapie, ob es nun eine autologe Transplantation oder eine Rezidivchemotherapie ist, durch die Maßnahme als solche ständig abgenommen. Früher, als ich mit diesen Dingen anfang, ist jeder zehnte Patient nach einer autologen Transplantation gestorben, nunmehr in meiner Abteilung seit vielen Jahren kein Patient mehr. Diese Entwicklung hat es bei Hodgkin und bei anderen Lymphomen gegeben. Man kann überhaupt nicht in Abrede stellen, dass es positive Entwicklungen für die Patienten gegeben hat.

Wenn man historische Kontrollen benutzt, hat man immer dieses Problem, dass man das ganze Paket nicht auseinandernehmen kann. Das ist, glaube ich, ein Punkt, der wichtig ist. Man kann dann die Dinge, die man erfassen kann – also: Welche Therapie hat der Patient bekommen? Ist er transplantiert worden? –, sehr genau aufschlüsseln. Da hat sich nicht sehr viel getan. Trotzdem hat es, wie gesagt, bei den supportiven Maßnahmen schon eine gewisse Entwicklung gegeben; die kann man auch nicht einfach in Abrede stellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schmitz. – Dann haben wir Frau Steiner und Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Steiner:** Ich würde gerne noch einmal auf Ihre vorhin angesprochenen Commitments gegenüber der EMA zurückkommen, Herr Mühler. Die EMA sieht ja Unsicherheiten, was die Wirksamkeit angeht, vor allem bei der Patientengruppe, für die keine autologe Stammzelltransplantation infra-

ge kam oder die keine Kombinationschemotherapie hatte. Deshalb noch einmal die Frage: Was planen Sie hier an Studien?

Die nächste Frage habe ich zur Arzneimittelsicherheit. Es sind ja zwei progressive multifokale Leukoencephalopathien aufgetreten. Die EMA hat hier Sorge, was die Reaktivierung von latenten ZNS-Virusinfektionen angeht. Auch da die Frage: Was planen Sie hier an Studien bzw. auch an Beobachtungen?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Ich würde zuerst Ihre Frage nach dem EMA-Commitment wegen der Indikation von Patienten, die noch keine Transplantationskandidaten sind, beantworten wollen. Takeda und Millennium haben sich natürlich sehr bemüht, den Wert von Brentuximabvedotin auch für solche Patienten darzustellen, die aufgrund des fehlenden Remissionsstatus bisher noch keine Transplantationskandidaten waren und die dann aufgrund der Remission nach Brentuximabvedotin auch Kandidaten für eine kurative Therapie wie die Transplantation werden. Diese Population ist etwas schwierig und etwas heterogen, weil es natürlich verschiedene Gründe geben kann, warum ein Patient kein Transplantationskandidat ist. Wir haben uns aber gerade auf die Gruppe von solchen Patienten, die relativ jung und aufgrund ihres Remissionsstatus kein Transplantationskandidat sind, fokussiert und versucht, Daten aus verschiedenen Studien und aus dem NPP-Programm zusammenzutragen und damit auch diesen Patienten über eine entsprechende Zulassung die Möglichkeit zu geben, eine kurative Therapie, nämlich die Transplantation, zu bekommen. Die Zulassungsbehörden haben zugestimmt, dass aus den Daten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hervorgeht. Wir sind sehr froh darüber.

Da die Daten aus verschiedenen Studien und aus dem NPP-Programm zusammengesetzt waren, war natürlich klar, dass wir da noch eine Studie nachholen müssen. Diese Studie ist, wie gesagt, nicht so einfach, weil es eine relativ kleine, heterogene Gruppe ist, die man finden muss. Diese Studie ist aber jetzt in Vorbereitung und wird in nächster Zeit beginnen. Diese Studie wird mit dem Ziel anfangen, international 60 solcher Patienten zu finden, was ein ziemlich aufwendiges Projekt sein wird, weil es eben eine sehr kleine heterogene Gruppe ist. Wir sind aber da in den Vorbereitungen, und das läuft. Man muss auch darauf hinweisen: Das ist von den Commitments, die die EMA uns gegeben hat, das einzige, wo man noch einmal neue Effektivitätsdaten haben will, abgesehen von den Langzeitbeobachtungsdaten. Bei allem anderen geht es um Sicherheit in speziellen Populationen.

Zum Thema PML würde ich gerne Herrn Rosen bitten, Stellung zu nehmen, weil er viel näher dran ist; vieles ist da zum Teil von Millennium gemacht worden.

**Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb):** Wir nehmen natürlich sehr ernst, dass in dem breiten Krankheitsspektrum bei immunkompromittierten Patienten ein Risiko besteht, dass diese Virusreaktivierung auftritt. Wir hatten ein Safety Advisory Board gehabt; da haben uns Experten, Neurologen und auch Hämatonkologen, beraten. Sie sind ganz klar zu dem Schluss gekommen, dass das Nutzen-Risiko-Profil sehr, sehr stark zugunsten der Substanz ausfällt. Deswegen sind wir beraten worden, keine weiteren Schritte zu unternehmen. Wir machen natürlich weiterhin das Monitoring.

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Ich muss noch dazusagen: In allen Studien, die laufen – wir haben zum Beispiel eine Safety-Studie, wir haben unsere nichtinterventionelle Studie hier in Deutschland –, gibt es natürlich spezielle Fragen, um Symptome, die zu einer PML gehören könnten, frühzeitig zu erkennen – was immer sehr schwierig ist, weil es ja unspezifisch anfängt. Wir haben schon einen sehr großen Fokus darauf, zu schauen, dass wir diese Patienten rechtzeitig erkennen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Dr. Steiner? – Dann Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Holtkamp:** Ich will noch einmal auf die Lebensqualität zurückkommen. Herr Mühler, Sie hatten vorhin auf die B-Symptome im Zusammenhang mit der Lebensqualität abgehoben. Gibt es denn in den diversen laufenden oder geplanten Studien auch eine Lebensqualitätserfassung im Hinblick auf die Nebenwirkungen, insbesondere auf die Polyneuropathie?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Unter den drei Faktbögen, die wir zum Beispiel für unsere nichtinterventionelle Studie verwenden und die auch von Millennium für andere laufende Studien jetzt verwendet werden, gibt es einen Faktbogen, der speziell für die periphere Neuropathie entsprechende Lebensqualitätsdaten erfasst und der auch validiert ist zur Lebensqualitätserfassung bei peripherer Neuropathie. Von den drei unterschiedlichen Faktbögen ist also einer für Fatigue, was ein Problem bei jeder Krebsbehandlung ist, einer für periphere Neuropathie, und einer für die Feststellung der Zufriedenheit bei der Behandlung als Ganzes, was Nebenwirkungen betrifft.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist das hinreichend, Frau Holtkamp? Ist die Frage damit beantwortet, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

**Frau Holtkamp:** Noch eine kleine Nachfrage. – Eine interventionelle Studie zu dem Thema Lebensqualität gibt es nicht?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Bei allen Studien, auch mit Brentuximab, die jetzt laufen, sind diese Faktbögen Teil der Studie. Es ist für mich immer ein bisschen schwierig, Aussagen zu treffen, weil ich natürlich Takeda Deutschland repräsentiere und über diese nichtinterventionelle Studie hier in Deutschland auch Kontrolle habe, während ich bei internationalen Studien nicht ganz genau weiß, wann welche Daten verfügbar sein werden. Ich glaube allerdings, dass unsere Daten aus dieser nichtinterventionellen Studie am ehesten vorliegen werden, sodass ich Ihnen dann Daten zur Lebensqualität auch für diese periphere Neuropathie präsentieren kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Carl und Herr Eydung.

**Herr Dr. Carl:** Noch einmal zurück zur PML. Vielleicht wäre es sinnvoll, den Antikörperstatus zum JC-Virus mitlaufen zu lassen.

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Das ist schwierig. Es ist bekannt, dass der John Cunningham Virus, der verantwortlich für die PML ist, in 70 bis 80 Prozent aller Menschen, aller Patienten in ruhendem Zustand vorhanden ist und erst bei extremer Immunsuppression wie bei HIV und anderen immunsuppressorischen Erkrankungen auftritt. Anhand des Antikörperstatus gegen John Cunningham Virus kann man sicherlich keine Prophylaxe ableiten. Die PML ist eine extrem seltene Reaktivierung eines Virus, der in 70 bis 80 Prozent der Patienten vorhanden ist. Ich weiß nicht, Herr Professor Schmitz, ob Sie Gegenteiliges sagen würden.

**Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO):** Ich glaube, man kann im Wesentlichen zustimmen. Wir sehen ja leider solche Fälle nicht nur bei dieser Substanz, sondern auch bei einigen Substanzen, sowohl Chemotherapeutika als auch Antikörper, die in irgendeiner Form so eine Kompromittierung des Immunsystems hervorrufen. Wie immer bei extrem seltenen Erkrankungen ist es extrem schwierig, ein Screening zu machen und dann vielleicht auch Risikogruppen zu definieren. Das ist ja das, was Sie wahrscheinlich möchten – mit großem Recht, weil das ja eine sehr schwere Erkrankung ist. Aber auch ich fürchte, dass es auf diesem Wege nicht geht. Wir hatten darüber zum Beispiel auch in unserer Studiengruppe gesprochen. Auf dem Wege wird es nicht funktionieren.



**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schmitz. – Herr Carl, ist das damit beantwortet? – Dann haben wir Herrn Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Sorry, ich muss noch einmal ganz weit zu meiner ersten Frage an Herrn Rosen zum PFS aus den Vorgängerstudien zurückspulen. Ich möchte doch gerne einmal wissen, wie das genau erfasst worden ist. Sind da die Patienten befragt worden, oder wie ist das gemacht worden?

**Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb):** Die Patientenakten sind untersucht worden. Daraus sind die Daten erfasst worden.

**Herr Dr. Eyding:** Sie wissen aber nicht genau, wie Daten zum PFS in die Akten reingekommen sind, ob das irgendwelche Studiendaten waren oder ob das lokal bestimmte Daten für PFS waren. Das sind dann sehr unterschiedliche Daten für den Progress. Oder sehe ich das falsch?

**Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb):** Da sind die Beurteilungen des Prüfarztes oder des Arztes, der zum Zeitpunkt natürlich nicht unbedingt immer Prüfarzt war, eingeflossen. Wenn Sie darauf hinauswollen: Es ist natürlich nicht so wie bei der Studie selber, dass das dann noch einmal von einem unabhängigen Komitee überprüft worden ist. Es ist aber so, dass letzten Endes die Überprüfung der Daten der Studie durch ein unabhängiges Komitee mehr oder weniger die Prüfarzt-beurteilten PFS-Daten bestätigt haben. Da waren keine großen Unterschiede dabei.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, die Daten aus den Patientenakten sind noch einmal von einer Prüfgruppe gescreent worden. Oder wie muss ich das verstehen? Auf Plausibilität geprüft, oder?

**Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb):** Ja, das ist Teil des Monitorings gewesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut. Also Ausreißer oder offenbare Unrichtigkeiten hätten dort erkannt werden müssen. Das ist ja der Punkt. Wenn jeder jetzt Progress beurteilen kann, jeder irgendwas reinschreiben kann, ist das hübsch. Dann steht das drin, aber ob es valide ist, ist die nächste Frage. Und da hat es danach noch einmal eine Qualitätssicherung bei Ihnen gegeben, oder?

**Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb):** Ich möchte sicherstellen, dass ich Ihre Frage beantworte. In der Studie selber sind die Daten von einer unabhängigen Expertengruppe beurteilt und dann bestätigt worden. Das ist in den vorhergehenden Therapien nicht erfolgt. Da hat man nur die Dokumentation in den Akten, die aber letzten Endes ja auch wichtige rechtskräftige Dokumente sind, genommen. Und das ist dann eben von Contract Research Organisations monitoriert worden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Sie hatten eben, Frau Petri, noch Patientenzahlen und Kosten angesprochen. Für mich hat sich da relativ wenig bei der Vorbereitung als dissent herausgestellt. Gibt es dazu von den Bänken noch Fragen? – Möchten Sie dazu noch etwas vortragen, weil Sie es explizit erwähnt hatten?

**Frau Petri (Takeda Pharma Vertrieb):** Es war ja so, dass das IQWiG in seiner Bewertung der Patientenzahlen zu dem Schluss gekommen ist, dass insbesondere für die ALCL-Patienten die Spanne doch etwas größer anzunehmen ist als von uns gewählt. Wir würden nach wie vor sagen, dass der zweite Ansatz, den wir als valider im Dossier dargestellt haben – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Der zielführende ist.

**Frau Petri (Takeda Pharma Vertrieb):** Genau.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ja, bitte schön.

**Herr Dr. Nocon:** Ich will Sie nicht langweilen, aber ich habe noch eine Frage zu den historischen Kontrollen. Wie genau haben Sie die jetzt ausgewertet? Sie zitieren in der Stellungnahme zwei Studien: Sureda und Arai. Ist das das Ergebnis eines systematischen Reviews, sodass es keine anderen Studien außer diesen beiden gibt? Oder wie genau kommen Sie jetzt zu dieser Auswahl?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Wenn Sie fragen, ob von den 57 Publikationen, die bei der dokumentierten Literatursuche rausgekommen sind, nur zwei valide waren, muss ich Ihnen leider antworten: Das kann ich nicht zeigen. Es gibt halt so wenige Publikationen mit historischen Daten beim Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, dass von uns in unseren Diskussionen mit Experten und von mir bei meiner eigenen Literatursuche händeringend nach solchen historischen Kontrollen gesucht wurde. Auch in Gesprächen mit vielen Experten oder auch bei unserem Medical Advisory Board ist ganz konkret gesagt worden, dass keine weiteren historischen Daten irgendeinem Experten bekannt sind. Ich habe mir natürlich auch viele der Publikationen, die ich finden konnte, angeschaut; aber ich kann Ihnen leider keinen Bericht darüber geben. Es gibt keinen Search-Bericht darüber.

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

**Frau Eckhardt:** Sie haben ja bei den Gesamtüberlebensraten relativ große Spannweiten gesehen. Der Median ist natürlich schon sehr lang, aber die Spannweiten sind auch relativ groß. Haben Sie da noch weitere Analysen gemacht, zum Beispiel, welche Patienten besonders profitieren – vielleicht habe ich es überlesen –, ob man vielleicht abhängig vom Rezidivzeitpunkt der Vortherapie oder so irgendwelche Rückschlüsse ziehen kann?

**Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb):** Bei der Überlebensrate bzw. beim Gesamtüberleben nach Brentuximabvedotin ist natürlich der Hauptfaktor, welche Patienten am längsten leben und welche leider relativ früh versterben, der Remissionsstatus, der mit Brentuximabvedotin erreicht wird. Die Gruppe der Patienten, die zu einer Komplettremission nach Brentuximabvedotin kamen, zeigt mit Abstand – das ist auch in unserer Stellungnahme beschrieben und in den neuen Publikationen der Nachbeobachtung ganz deutlich dargestellt worden – das beste Überleben, und von diesen Patienten sind auch relativ wenige bisher gestorben. Deshalb gibt es bei uns und bei den Ärzten und Patienten die Hoffnung, dass durch Brentuximabvedotin, wenn eine Komplettremission geschafft wird, ein langfristiges Überleben erreicht, eine langfristige Remission geschafft werden kann. Auf der anderen Seite ist natürlich das Gesamtüberleben der Patienten, die sozusagen schon progredient unter der Therapie sind – da gab es ja auch wenige Patienten –, relativ kurz. Das ist der Hauptpunkt, wo sich das Überleben unterscheidet.

Sie haben jetzt nach dem Rezidivzeitpunkt nach autologer Stammzelltransplantation gefragt. Das geht auch ein bisschen in Richtung der Frage von Herrn Eyding. Es gibt Risikofaktoren bei Patienten, die ein Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation haben. Nummer eins dieser prognostischen Faktoren ist der Zeitpunkt, wann nach der Transplantation dieses Rezidiv auftritt. Die meisten Autoren nehmen Zeitpunkte von vor und nach einem Jahr als prognostischen Faktor. Das spielt für unsere Behandlung mit Brentuximabvedotin keine Rolle. In der Studienauswertung ist ausdrücklich gezeigt worden, dass der Behandlungserfolg, also der Erfolg der Behandlung eines Patienten mit Brentuximabvedotin, völlig unabhängig davon ist, wann das Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation aufgetreten ist. Es ist eine sehr wichtige Erkenntnis aus diesen klinischen Studien gewesen, dass

diese bisherigen negativ prognostischen Faktoren bei Brentuximabvedotin dadurch, dass es ein zielgerichteter Stoff ist, keine Rolle mehr spielen.

Um auch noch einmal auf die Frage von Herrn Eyding zurückzukommen: Wir haben uns diesen Faktor, wann das Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation war, natürlich auch in den historischen Kontrollen unserer Studien angeschaut. Bei den historischen Kontrollen waren es ungefähr 12 Monate. Was auch immer so ist: Die eine Hälfte machen wir innerhalb von 12 Monaten, die andere Hälfte nachher. In unserer Studie war der Median ungefähr 11, x Monate – ich kann es jetzt nicht ganz genau sagen; da müsste ich nachschauen –, also um die 11 Monate herum. Das heißt, die prognostischen Faktoren zwischen unserer Studie und der historischen Kontrolle liegen sehr nahe beieinander.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist die Frage damit beantwortet, Frau Eckhardt? – Herr Müller, noch eine Nachfrage, bitte.

**Herr Müller:** Ich habe noch eine Nachfrage an den Vertreter der DGHO. Wir diskutieren ja jetzt im Anschluss in der Nutzenbewertung den Remissionswert, die komplette Remission als Surrogat. Sie kritisieren das in der schriftlichen Stellungnahme. Können Sie vielleicht darauf noch einmal eingehen, ob es hier Besonderheiten bei der Lymphomtherapie gibt? Und was bedeutet jetzt Remission in dieser Indikation?

**Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO):** Die DGHO hat sich ein bisschen daran gestoßen, dass Sie sehr auf Gesamtüberleben als einzigen Parameter für den Erfolg oder Misserfolg einer Therapie bestanden haben. In Studien zu aggressiven Lymphomen bei Hodgkin-Patienten, um das gleich zu sagen, gibt es meines Wissens derartige Daten nicht. Aber es ist auch ein Lymphom. Es gibt Untersuchungen dazu, dass man zum Beispiel die Rate der kompletten Remission bei aggressiven Lymphomen sehr wohl mit hoher Zielgenauigkeit als Prädiktor für das, was dann an progressionsfreiem bzw. ereignisfreiem Überleben oder Gesamtüberleben gemessen wird, nehmen kann. Es gibt also schon sehr ernsthafte Untersuchungen oder Studien zu diesem Thema bei aggressivem B-Zell-Lymphom. Bei Hodgkin-Lymphom gibt es das so nicht.

Aber die Beobachtung, die Herr Mühler geschildert hat, dass Patienten mit kompletter Remission nahezu von jeder Therapie, nahezu bei jeder Krebserkrankung immer sehr viel besser und länger profitieren als diejenigen, die nur eine partielle oder sogar weniger als eine partielle Remission erreichen, ist ja nicht sehr originell oder sehr neu. Das ist einfach das, was man immer so sieht. Deswegen ist in den Studien, die mit Brentuximabvedotin durchgeführt worden sind, auch dieses Gesamtansprechen – Overall Survival und progressionsfreies Überleben – zusammengenommen worden, weil das halt die Patienten sind, von denen man erwarten kann, dass sie profitieren, während die anderen Patienten, die keinen dieser Parameter erreichen, erfahrungsgemäß immer nur sehr kurz, wenn überhaupt, von so einer Substanz profitieren.

Ich glaube, man muss es ein klein bisschen relativieren. Ich persönlich glaube – und das wollte auch die DGHO zum Ausdruck bringen –, dass es nicht völlig sinnlos ist, neben dem Parameter „Overall Survival“ auch die Rate an kompletter Remission oder an partieller Remission zu messen. Das hat schon Konsequenzen für das weitere Überleben der Patienten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist Ihre Frage damit beantwortet, Herr Müller? – Dann frage ich noch einmal in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Gibt es aus Ihrer Sicht noch Wünsche zum ergänzenden Vortrag? – Das ist auch nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich für die etwas länger als einstündige und aus meiner Sicht interessante Diskussion, bei der wir doch die eine oder andere wichtige Frage noch klären konnten. Wir werden jetzt auf der Basis dieser mündlichen Anhörung und in Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens die notwendigen Entscheidungen zu treffen haben.

Danke, dass Sie da waren! Bis zum nächsten Mal, kann man ja fast schon sagen. Wir sind ja fast schon ein eingespieltes Team. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.42 Uhr