



Mündliche Anhörung

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

hier: Talazoparib (D-1026)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Juni 2024
von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Hubbe

Herr Dr. Langhammer

Herr Kullack

Frau Böhme

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Wiedemann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie:**

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Heymann

Frau Wortmann

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

Herr Dornstauder

Frau Schröder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Hahmann

Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Fischer

Frau Dr. Fasan

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Fimm

Frau Merens

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, jetzt zu Talazoparib, neues Anwendungsgebiet. Grundlage ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2024, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, der Verband forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma, AstraZeneca, Daiichi, Janssen-Cilag und MSD.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma müssten anwesend sein: Herr Dr. Hubbe, Herr Dr. Langhammer, Herr Kullack und Frau Böhme, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Wiedemann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – Fragezeichen –, für Johnson & Johnson, vormals Janssen-Cilag GmbH, Frau Heymann – Fragezeichen – und Frau Wortmann – Fragezeichen –, für Astellas Pharma Herr Dornstauder und Frau Schröder, für MSD Sharp & Dohme Frau Hahmann – Fragezeichen – und Herr Dr. Menzler, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Fischer

(Frau Dr. Fasan, Daiichi Sankyo Deutschland: Sie lässt sich entschuldigen. Sie ist krank.)

und Frau Dr. Fasan, für AstraZeneca Frau Fimm und Frau Merens sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ich frage noch einmal nach Herrn Wörmann. – Nein, er fehlt. – Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zur Dossierbewertung und zum neuen Anwendungsgebiet insgesamt etwas zu sagen. Danach werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Pfizer? – Frau Böhme, bitte schön.

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir anwesend sind: Herr Dr. Stefan Langhammer verantwortet als Medizinischer Direktor den Bereich Nieren- und Lungenkrebs sowie Immuno- und Uroonkologie.

Herr Dr. Langhammer (Pfizer Pharma): Guten Morgen!

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Herr Dr. Marcus Hubbe ist Senior Medical Affairs Scientist im Team von Herrn Langhammer und für medizinische Aspekte verantwortlich.

Herr Dr. Hubbe (Pfizer Pharma): Guten Morgen in die Runde!

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Herr Max Kullack ist Manager Health Technology Assessment und für das Nutzendossier verantwortlich.

Herr Kullack (Pfizer Pharma): Guten Morgen!

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Mein Name ist Sarah Böhme. Ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist. Ihr Einverständnis vorausgesetzt, sehr geehrter Herr Vorsitzender, werden Herr Langhammer und ich uns die einführenden Worte aufteilen.

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

Frau Böhme (Pfizer Pharma): Vielen Dank. – Talazoparib wurde erstmals im Juni 2019 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Brustkrebs zugelassen.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist die Zulassungserweiterung von Talazoparib vom 5. Januar dieses Jahres in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Der Zulassung liegt die randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie TALAPRO-2 zugrunde, in der die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid gegenüber der Monotherapie mit Enzalutamid verglichen wurde. In die Studie wurden sowohl Patienten mit einem Defekt in den homologen rekombinanten Reparaturgenen, kurz HRR, als auch Patienten ohne einen solchen Defekt eingeschlossen.

Das IQWiG sieht in seiner Dossierbewertung auf der Basis der Ergebnisse der TALAPRO-2 einen geringeren Nutzen der Kombination von Talazoparib und Enzalutamid, also einen Schaden bei Patienten ohne eine Mutation in den HRR-Genen. Bei Patienten mit einer Mutation in den HRR-Genen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen nicht belegt. Das IQWiG erachtet dabei eine Gesamtauswertung der Kohorten der TALAPRO-2 unabhängig vom Mutationsstatus als sachgerecht und leitet daher den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen einer Metaanalyse mutierter und nicht mutierter Patienten ab. Die Differenzierung des Zusatznutzens nimmt es allein für patientenberichtete Endpunkte vor, bei denen sich eine Heterogenität in der Metaanalyse zeigte. Der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben mit einer medianen Verlängerung von elf Monaten bei Patienten mit einer HRR-Mutation bleibt dabei durch das IQWiG unberücksichtigt.

Pfizer widerspricht dem Vorschlag des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens. Wir sehen es aus medizinischen Gründen als angebracht an, die Ergebnisse der Studie TALAPRO-2 getrennt nach Mutationsstatus zu betrachten. Für Patienten ohne eine Mutation in den HRR-Genen sehen wir auf Basis der Vorteile im progressionsfreien Überleben sowie in der objektiven Ansprechraten einen geringen Zusatznutzen. Für Patienten mit einer Mutation in den HRR-Genen sehen wir auf Basis der Vorteile im Gesamtüberleben, in den Morbiditätsendpunkten sowie patientenberichteten Endpunkten einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Das Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie ist im Wesentlichen durch die Anämien gekennzeichnet. Insgesamt sind die Nebenwirkungen bekannt und gut behandelbar. Die Kombination von Talazoparib und Enzalutamid stellt somit eine wichtige Therapieoption für die Patienten im Anwendungsgebiet dar. Die Vorteile sind dabei in der Population der Patienten mit HRR-Mutation ausgeprägter. – Ich übergebe damit an meinen Kollegen Dr. Langhammer für weitere medizinische Aspekte.

Herr Dr. Langhammer (Pfizer Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Folgenden stelle ich das Anwendungsgebiet mit einem Fokus aus der medizinischen Sicht dar. Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland, und das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom, wir sprechen hier kurz vom mCRPC, ist das unheilbare Endstadium dieser Erkrankung. Daher besteht hierfür weiterhin ein sehr hoher Bedarf, wirksamere Therapieoptionen zu entwickeln. Die Standardtherapie beim mCRPC war bis vor Kurzem eine Kombination aus einer Hormonentzugstherapie, einer sogenannten Androgendeprivationstherapie, und dem Chemotherapeutikum Docetaxel oder einer weiteren antihormonell wirksamen Therapie, einer sogenannten neuen hormonellen Therapie, kurz NHT.

Durch einen weiteren Fortschritt in der Krebsforschung konnte diese Standardtherapie in den letzten Jahren durch die Hinzunahme von Inhibitoren des PARP-Enzyms zu einer Dreifachkombinationstherapie ergänzt und verbessert werden. Das PARP-Enzym spielt eine wichtige Rolle bei Reparaturvorgängen in Tumorzellen und unterstützt damit das Tumorstromung in diesen Zellen.

In dieser Stellungnahme gehen wir auf diese moderne Dreifachkombinationstherapie für Patienten mit einem metastasierten und kastrationsresistenten Prostatakarzinom weiter ein. Dabei geht es um die Kombination aus einem Hormonentzugspräparat, dem gegen den Androgenrezeptor selektiven und auch zielgerichteten Wirkstoff Enzalutamid, und dem gegen

das PARP-Enzym selektiven und ebenfalls zielgerichteten Wirkstoff Talazoparib. Die wichtige Bedeutung dieser Dreifachkombinationstherapie für mCRPC-Patienten geht ebenfalls aus der kürzlich angepassten S3-Leitlinie der Medizinischen Fachgesellschaft für das Prostatakarzinom hervor. Darin wird für mCRPC-Patienten nicht nur explizit die Mutationstestung von Genen zur homologen Rekombinationsreparatur, kurz HRR, empfohlen, sondern auch eine differenzierte Therapie in Abhängigkeit des jeweiligen Ergebnisses. Dies hat mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit einen erheblichen Einfluss auf den Therapieerfolg und das weitere Leben des Patienten mit dieser Erkrankung.

Auch in der hier besprochenen klinischen Studie TALAPRO-2 wurde bei mCRPC-Patienten mit einer Mutation in einem Gen zur homologen Rekombinationsreparatur ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben mit dieser Dreifachtherapie erreicht. Meine Kollegin hat es genannt, eine klinisch relevante Verlängerung um elf Monate. Damit spielt der Medikamentenwirkstoff Talazoparib eine wichtige Rolle in der Versorgung dieser Patienten.

Für uns als pharmazeutischer Unternehmer ist es daher hier und heute ein Kernanliegen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss der Empfehlung der ausgewiesenen deutschen medizinischen Experten auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms folgt und die Patientengruppen auch in Bezug auf Mutationen von Genen in der homologen Rekombinationsreparatur betrachtet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhme und Herr Langhammer, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an Herrn Grimm und die Vertreter der AkdÄ. Frau Böhme hat es gesagt, in der Nutzenbewertung hat das IQWiG eine Effektmodifikation nach dem HRR-Mutationsstatus gesehen. Das wurde von Frau Böhme adressiert. Demnach zeigt sich für Patienten ohne HRR-Defizienz nach den Kriterien des IQWiG ein geringerer Nutzen, für Patienten mit einer HRR-Defizienz insgesamt kein Zusatznutzen. Wir sehen – auch das wurde adressiert – beim Endpunkt Gesamtüberleben einen Vorteil bei den Patienten mit HRR-Defizienz.

In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass dieser Vorteil durch Patienten mit BRCA1/2-Mutationen getragen wird. Es stellt sich die Frage, wie Sie insbesondere vor diesem Hintergrund den Stellenwert von Talazoparib gegenüber den weiteren PARP-Inhibitoren klinisch einordnen, auch unter Berücksichtigung der breit gefassten Zulassung von Talazoparib, ohne Einschränkung auf HRR-defiziente Patienten. Herr Professor Grimm, vielleicht können Sie uns hier ein Stück weit mitnehmen.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Die PARP-Inhibitoren sind im Grunde genommen letztlich alle eine zielgerichtete Therapie, und die HRR-Gene sind die Zielgene dafür, wobei nicht alle HRR-Gene gleich sind. In der TALAPRO-2-Studie war eine zweite Kohorte mit rund 400 Patienten, bei denen man jeweils die HRR-Mutation charakterisiert hat. Man sieht relativ deutlich, dass das bei bestimmten HRR-Genen gut funktioniert, und es gibt welche, zum Beispiel ATM, wo das, auch wenn sie mutiert sind, wahrscheinlich keinen Effekt hat. Wenn wir die Kohorte ohne HRR-Mutationen nehmen, sehen wir einen Effekt auf das progressionsfreie Überleben. Das spricht aus meiner Sicht dafür, dass in dieser Population praktisch Genveränderungen vorliegen, die wir bisher nicht erkannt haben, die diesen Effekt hervorrufen. Den sehen wir bei den anderen PARP-Inhibitoren auch.

Das heißt aus meiner Sicht, wir haben Kohorten bei der Kombinationstherapie, die durch die EMA zugelassen ist – das gilt nicht nur für Talazoparib, sondern auch für Olaparib –, wo wir einen Effekt sehen, der wahrscheinlich auf nicht bekannte Veränderungen zurückzuführen ist. Wir haben HRR-Mutationen, von denen die meisten druggable sind und bei denen das wirkt. Es gibt aber einzelne HRR-Gen-Mutationen, bei denen das nicht funktioniert, zum Beispiel ATM, was durchaus eine gewisse Rolle spielt. So würde ich das aus medizinischer Sicht sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Herr Dr. Wiedemann, Herr Ludwig, möchten Sie ergänzen?

Herr Dr. Wiedemann (AkdÄ): Das IQWiG hat durch die Metaanalyse etwas sehr Vernünftiges gemacht, nämlich nachgewiesen, dass in den Daten etwa jeder fünfte Patient, jeder fünfte Mann solche Mutationen von BRCA hat. Wenn man die Daten mit diesem sehr komplexen Design ganz nüchtern betrachtet, findet man heraus, dass es die Patienten sein könnten, die von Talazoparib tatsächlich profitieren. Dafür gibt es Anhaltspunkte, aber warum keine Beweise? Beweise gibt es deshalb nicht, weil in der Studie in den Einschlusskriterien nicht ausdrücklich ausgeschlossen wurde, dass Patienten, die eine Chemotherapie brauchen, hier nicht enthalten sein dürfen. Das ist ein großer Mangel für den klinisch tätigen Arzt. Wenn man sich darauf verlassen will, muss das zuverlässig sein. Das ist aber in der Studie TALAPRO-2 nicht passiert.

Das andere Problem dieser Studie ist, dass die Behandlung der Knochenmetastasen nicht in irgendeiner Weise für den Kliniker nachvollziehbar geregelt worden ist. Das sind zwei große Schwächen bei diesem Krankheitsbild. Es könnte sein – und es gibt Anhaltspunkte, die aber statistisch noch nicht ausreichend bearbeitet sind, deshalb Anhaltspunkte –, dass die HRR-mutierten Männer mit diesem Prostatakarzinom tatsächlich in einer Weise, die Sie gerade vorgetragen haben, profitieren. Dafür bräuchten wir aber mehr Daten. Das heißt, aus Sicht unserer Arbeitsgruppe in der Arzneimittelkommission könnte eine Befristung, um mehr Daten zu erlangen, sinnvoll sein. Alle Patienten mit diesen Krankheitsbildern, die vorbehandelt sind, und alle Patienten, die diese Mutation nicht haben, profitieren unserer Ansicht nach nicht von dieser Behandlung.

Auf der anderen Seite gibt es nicht nur Anhaltspunkte, sondern Beweise dafür, dass die Toxizität der Kombinationstherapie zugenommen hat. Insofern kann man etwas deutlich sagen, diese Patienten profitieren nicht, sondern wir beschädigen diese Patienten, wenn wir in dieser Situation Talazoparib geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wiedemann. – Herr Ludwig, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe im Prinzip keine Ergänzung. Ich glaube, das ist vom Design her insgesamt sehr kompliziert, und gerade das Argument von Herrn Wiedemann und auch von anderen, dass ohne BRCA1-Mutation möglicherweise eher ein negativer Effekt auftritt, ist sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. Ich habe jetzt eine Frage von Herrn Sievers, dann eine Replik von Herrn Hubbe von Pfizer auf das, was angesprochen wurde. Aber zunächst Herr Sievers.

Herr Sievers: Herr Grimm, Sie haben gesagt, dass es sich hierbei um eine zielgerichtete Therapie handelt. Wir haben eine Frage zur Testung des HRR-Status. Wie kompliziert ist diese Testung? Wie häufig bleibt der Status am Ende unbekannt? Kommt es in der Praxis häufig vor, dass der Status nicht bestimmbar ist? Oder ist es für jeden Patienten klar ermittelbar, ob ein HRR-Defekt vorliegt oder nicht?

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Grundsätzlich können Sie das natürlich bestimmen. Das ist in den Studien auch gemacht worden. Wie gesagt, die Studie bestand aus zwei Kohorten, insgesamt 800 Patienten. Bei 400 davon hat man das praktisch in jedem Einzelfall bestimmt. Es gibt Einzelfälle, bei denen das technisch vielleicht nicht auf Anhieb funktioniert. Grundsätzlich bestimmen kann man das. Im Moment ist es in der Regel so, wenn Sie das anfordern – Ihre zweite Frage, die darin steckte, war, ob wir das automatisch für jeden Patienten bekommen. Wir beantragen zunächst einmal eine BRCA-Testung, weil die Zulassung momentan so ist: BRCA-Testung, Zulassung für Olaparib zum Beispiel oder für Akeega. Unabhängig vom HRR-Mutation-Status brauchen wir es nicht. Die Pathologen liefern uns in der Regel ein Panel von 15, 16 Genen. Aber das ist unterschiedlich. Aber bekommen können Sie das.

Ich möchte den beiden Kollegen ein wenig widersprechen. In dieser Studie war schon eine Reihe von Genen dabei, gerade in dieser Studie, weil man eine sehr große Population durchsequenziert und das auch für jedes einzelne Gen runtergebrochen veröffentlicht hat. Wir haben aus den anderen PARP-Inhibitor-Studien zunehmende Evidenz für Einzelgene. Wir können das, wenn wir bis ins Letzte analysieren, welche HRR-Mutation vorliegt oder nicht, schon relativ gut bestimmen und damit ein Ansprechen der Therapie vorhersagen. Es gibt Gene, bei denen es keine Korrelation mit dem Outcome hat, da liegt eine Mutation vor und trotzdem wirkt das nicht. Andersherum gibt es bei den Patienten ohne HRR-Mutation welche, wo wir das bisher offensichtlich nicht erkennen und das nicht wissen. Auch da brauchen wir mehr Daten. Wenn wir das mit zunehmendem Wissen über die PARP-Inhibitoren insgesamt – das ist ein Klasseneffekt – analysieren, werden wir das besser verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. Herr Sievers, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Sievers: Die Frage ist beantwortet, ich hätte aber direkt in der Konstellation eine Frage an den pU. In der Studie gab es 20 Prozent der Patienten, bei denen der HRR-Status unklar war. Könnten Sie die Hintergründe erläutern, warum bei so vielen Patienten der HRR-Status nicht ermittelt werden konnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sievers. Herr Hubbe, Sie hatten sich ohnehin gemeldet. Können Sie dazu auch etwas sagen?

Herr Hubbe (Pfizer): Das mache ich sehr gerne. In der Studie war es so, dass alle Patienten mit der Randomisierung prospektiv getestet wurden, entsprechend Tumormaterial eingesendet wurde. Sie sagen völlig korrekt, am Anfang hat es circa 20 Prozent der Patienten gegeben, bei denen ein unbekanntes Testergebnis vorlag. Das war dort der Fall, wo zum Beispiel die Probenmenge, die eingereicht wurde, für eine Analyse nicht ausreichend war oder wo ältere Proben eingesandt wurden, wo sich das nicht mehr feststellen ließ. Es wurde nach der Studie, um genau das zu adressieren, noch einmal retrospektiv getestet, und dort konnte bei circa 95 Prozent der Patienten der Mutationsstatus bestimmt werden.

Ich würde gerne kurz noch etwas zu den Punkten Chemotherapie und Behandlung der Knochenmetastasen ergänzen. Bezüglich der Chemotherapie ist es so, dass es keine exakt definierten Kriterien gibt, wann ein Patient für die Chemotherapie geeignet ist. Der behandelnde Arzt berücksichtigt hier den Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, vielleicht auch Begleitmedikation, auch den Patientenwunsch, der eine Rolle spielt. Als die Entscheidung für den Arzt in den Studienzentren anstand, wird er mit dem Patienten besprechen, ob der Patient für die Studie geeignet ist oder ob er aus ärztlicher Sicht einer Chemotherapie zugeführt werden sollte; denn der Arzt hat immer das Ziel, dem Patienten die bestmögliche Therapie anzubieten. Dann wäre dieser Patient nicht in die Studie eingeschlossen worden, sondern hätte eine Chemotherapie erhalten.

Das Gute ist, dass auch Patienten metastasiert hormonsensitiv, die dort eine Docetaxel-Therapie erhalten haben, auch noch nach der Chemotherapie, wenn Ein- und Ausschlusskriterien stimmen, in die TALAPRO-2-Studie hätten eingeschlossen werden können. 20 Prozent der Patienten der Kohorte 1 und sogar 30 Prozent der Patienten der Kohorte 2 hatten eine Chemotherapie in der Vortherapie. Von daher glauben wir, dass das dort gut berücksichtigt wurde.

Zur Frage zu den Knochenmetastasen: Die S3-Leitlinie empfiehlt hier die analgetische Begleitung von Knochenmetastasen und zur Verhinderung von Komplikationen den Einsatz von Zoledronsäure und einen Antikörper, der gegen RANK-Liganden gerichtet ist, um Knochenfrakturen zu verhindern. Diese Begleittherapien waren in der Studie erlaubt. Ein Patient mit vorbestehenden behandlungsbedürftigen Knochenmetastasen, ist gar nicht erst in die Studie eingeschlossen worden. Während der Therapie in der Studie besteht da kein plötzlicher neuer Behandlungsbedarf. Wenn es zu einem Progress gekommen sein sollte,

standen chirurgische Maßnahmen, auch Bestrahlung zur Verfügung. Von daher entspricht das dem, was der Arzt in der Praxis als Armamentarium zur Verfügung stehen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hubbe. Ich frage noch einmal Herrn Sievers – der zweite Teil ging als Replik an die AkdÄ: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Sievers: Ja, ist beantwortet, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel und anschließend Herr Kranz vom IQWiG. – Ich begrüße auch Herrn Wörmann, der seit gut fünf Minuten zugeschaltet ist. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Professor Grimm. Habe ich das richtig verstanden, dass der HRR-Mutationsstatus nicht standardmäßig erhoben ist? Ich habe eben herausgehört, dass man das anfordern kann, dass das aber nichts ist, was standardmäßig erhoben wird. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja. Wir erheben nur. Wir fordern eine BRCA-Testung an. Wir bekommen meist mehr als das, aber es ist nicht klar definiert. Wenn wir es testen lassen, müssen wir praktisch mehr oder minder eine Genom-Sequenzierung oder ein Krebspanel anfordern, und das bekommen wir standardmäßig nicht. Standardmäßig bekommen wir sicher nur die BRCA-Testung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte kurz noch etwas zur Methodik sagen, die wir in unserer Dossierbewertung angewendet haben. Zunächst muss man feststellen, dass für das gesamte Anwendungsgebiet unabhängig vom Mutationsstatus erst einmal eine Fragestellung festgelegt wurde. Demnach sind alle eingeschlossenen Patienten der Studie TALAPRO-2 zunächst von dieser Fragestellung umfasst und wurden von uns dementsprechend gemeinsam ausgewertet. Das Merkmal des HRR-Mutationsstatus haben wir dann über Heterogenitätstests in der Metaanalyse untersucht, und dabei zeigen sich in einigen Endpunkten relevante Interaktionen, die letztendlich zu einer getrennten Ableitung des Zusatznutzens geführt haben. Das entspricht vollständig unserer üblichen Methodik.

Auch hier muss man anmerken – das haben wir gerade besprochen –, dass für einen relevanten Anteil der Patienten der Mutationsstatus unbekannt war. Das heißt, diese Auswertungen sind nicht vollständig trennscharf. In der Kohorte 1 sind zu einem relevanten Anteil Patienten enthalten, die potenziell eine Mutation aufweisen, die aber schlicht nicht nachgewiesen wurde.

Wenn man sich den Zulassungsstatus anschaut, ist es so, dass die EMA eine Zulassung unabhängig von dem HRR-Status erteilte, während die FDA das Anwendungsgebiet auf die Patienten mit einer HRR-Mutation beschränkt hat. Beim Blick auf die Daten muss man sagen, dass die breite Zulassung durch die EMA nicht gänzlich nachvollziehbar ist. Für Patienten ohne HRR-Mutation zeigen sich in patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich Nachteile. Vielleicht kann der pU im Verlauf noch etwas zu diesen divergierenden Einschätzungen der Zulassungsbehörden sagen.

Ich habe zu den patientenberichteten Endpunkten in der Studie TALAPRO-2 zwei Fragen an den pU. Es war geplant, dass die patientenberichteten Endpunkte über den Progress hinaus bis zum Studienende erhoben werden sollen. Das ist sinnvoll und entspricht dem, was wir seit Jahren fordern. Aus den Daten geht jetzt jedoch hervor, dass dies letztendlich nicht erfolgt ist, da die Beobachtungsdauer der patientenrelevanten Endpunkte im Vergleich zum

Gesamtüberleben deutlich verkürzt ist. Wie ist das zu erklären? Aus der Stellungnahme geht das nicht hervor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt hat sich Herr Kullack von Pfizer gemeldet. Dann habe ich Herrn Grimm und Herrn Wörmann. Herr Kullack zunächst.

Herr Kullack (Pfizer): Zur Beobachtungsdauer: Man sieht, dass die Beobachtungsdauer länger ist als die Behandlungsdauer. Die Daten sind in die Analysen eingeflossen. Das wird auch bis zum Tod beobachtet. Jedoch ist festzustellen, dass die Rücklaufquoten dementsprechend – – Wir haben in der Stellungnahme Analysen nachgereicht. Man sieht hier, dass es ein oder zwei Zeitpunkte nach der Progression relativ gute Rücklaufquoten gibt. Danach fällt das sehr stark ab, sodass diese Unterschiede weiterhin bestehen, auch wenn bis zum Tod beobachtet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue in Richtung IQWiG. Nachfrage, Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Das ist das, was ich beschrieben habe. Die Beobachtungsdauer ist deutlich kürzer. Meine Frage war, warum das so ist. Warum brechen die Rücklaufquoten nach dem Progress so stark ein, obwohl Sie doch geplant haben, die Fragebögen auch nach dem Progress weiter zu erheben? Das ist bisher nicht erklärlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Hier zeigen sich aus unserer Sicht die Herausforderungen, die sich mit der Erhebung der patientenberichtenden Endpunkte nach Behandlungsende in der Praxis ergeben. Wir hätten es uns auch anders gewünscht, aber das sind die Herausforderungen, die wir in der Regel bei so einem Studiendesign erwarten. Wir finden es sehr positiv, dass wir entsprechende Erhebungen auch nach Behandlungsende zumindest für einen gewissen Zeitraum für die Patienten haben. Hier wurde in vorangegangenen Bewertungen schon häufig besprochen, inwieweit man in den patientenberichtenden Endpunkten sieht, wie sich der Progress auswirkt. Wir haben immerhin diese Erhebungen nach Progress. Es liegen nicht für alle Patienten die Daten bis zum Versterben vor, aber aus unserer Sicht ist es das, was man in der Praxis erwarten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grimm, Herr Wörmann, dann wieder Herr Kranz.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Noch einmal zu der Anmerkung, was die Zulassung der EMA und der FDA betrifft: Es ist in der Tat auch für mich – und ich denke für die meisten medizinischen Fachexperten – nicht ganz nachvollziehbar, warum die Zulassungen zwischen FDA und EMA für die einzelnen PARP-Inhibitoren so unterschiedlich sind. Wir haben letztlich für alle PARP-Inhibitoren, die jetzt in Kombination zugelassen sind, sehr ähnliche, vergleichbare Daten. Wir haben bei der Talazoparib-Studie den Spezialfall, dass wir eine zweite Kohorte hatten, wo alle eine Mutation hatten, was die Gesamtgruppe, die Sie dann bewertet haben, am Ende sehr stark beeinflusst. Aber ansonsten sind die Daten zumindest aus meiner Sicht als Mediziner sehr vergleichbar und deshalb die Zulassung, die FDA und EMA gegeben haben, überhaupt nicht nachvollziehbar. Warum das eine breit, das andere auf HRR-mutiert oder BRCA-mutiert beschränkt wird, kapiere ich nicht. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann und dann noch einmal Frau Böhme.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung, es tut mir Leid für die Verspätung. Es gab eine aktuelle BfArM-BMG-Anfrage, die unbedingt beantwortet werden musste. – Ich glaube, der kritische Punkt ist hier – Herr Grimm hat es angedeutet –, wo wir die HRR-Defizienz positionieren. Wir haben in der neuen S3-Leitlinie festgelegt, dass HRR-defizient getestet werden soll. Wir haben noch Probleme, das in den Standard hineinzutun, aber die Pathologen haben mit uns ein Standardrepertoire erarbeitet, sodass wir uns in der Gesamtgruppe – Herr Grimm koordiniert die Leitlinie – im Konsens abgestimmt haben, dass es eine HRR-Defizienz-Testung geben soll.

Jetzt haben wir das Problem – Herr Kranz hat darauf hingewiesen –, dass wir in dieser Gruppe eine sehr große Heterogenität haben. Zahlenmäßig dominierend sind die Patienten mit BRCA1/2-Mutation. Es sind vor allem die BRCA2-Mutationen, die eindeutig einen Vorteil haben. Es gibt Hinweise, dass auch andere Defizienzen dazu führen, aber es ist eine Gruppe von elf weiteren Genen, die dort getestet wurden, und das macht eine Unübersichtlichkeit. Da die in den anderen Gruppen wohl nicht ganz gleich verteilt sind, auch Herr Grimm hat darauf hingewiesen, kann man darauf kommen, dass es mit Olaparib und anderen PARP-Inhibitoren etwas andere Daten gibt. Deshalb haben wir uns jetzt in der S3-Leitlinie sehr klar festgelegt, dass für Patienten mit BRCA1/2-Mutation die Verwendung von PARP-Inhibitoren eine Standardtherapie ist. Bei den anderen Indikationen haben wir uns etwas offengehalten. Da sehen wir die Option, weil eindeutig Patienten profitieren, aber ich glaube, wir können noch nicht hundertprozentig sicher sagen, welche von den anderen Mutationen, die diese HRR-Defizienz auslösen, wirklich die entscheidenden sind. So ist im Moment meine Lesart der Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt noch einmal Frau Böhme und dann wieder Herr Kranz. Frau Böhme, bitte.

Frau Böhme (Pfizer): Ich wollte ergänzend zum Thema der Zulassung sagen: Herr Kranz, Sie erwähnten, dass in den patientenrelevanten Endpunkten für die Nichtmutierten keine Vorteile zu sehen wären. Die EMA sieht das anders. Die EMA berücksichtigt im Unterschied zur Nutzenbewertung auch Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben und die objektive Ansprechrates. Für die EMA ist immer entscheidend, dass sich kein gegenläufiger Effekt im Gesamtüberleben für diese Gruppe zeigt, auch wenn die Daten noch nicht final sind. Das ist in dieser Situation der Fall. Entsprechend ist die Zulassung erteilt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Kranz: Ja, ich möchte noch einmal auf die patientenberichteten Endpunkte zurückkommen, und zwar auf die Operationalisierung. Im Dossier haben Sie für die patientenberichteten Endpunkte verschiedene Operationalisierungen vorgelegt, für den BPI-SF laut Ihren Angaben zum einen die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und zum anderen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung haben wir herangezogen. In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie nun aber, dass es sich bei der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ für den BPI-SF eigentlich um die Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung handelt. Daher meine Frage: Welche Operationalisierung haben Sie im Dossier letztendlich für den BPI-SF vorgelegt? Handelt es sich bei den Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC-Skalen und die EQ-5D VAS ebenfalls um eine einmalig bestätigte Verschlechterung? Das ist von zentraler Bedeutung, da Auswertungen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Für die BPI-SF ist es die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, wie wir es in der Stellungnahme geschrieben haben. Bei allen anderen, also bei den EORTC, QLQ-C30 und PR25, ist es die Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Ja, das ist damit klargeworden. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Weckwerth.

Frau Weckwerth: Ich habe noch eine Frage zu den Nebenwirkungen. Vom pU wurde erwähnt, dass Nebenwirkungen, insbesondere die Anämie bei Talazoparib, erwartbar sind. Ich hätte die Frage an die Kliniker: Wie ist das im Vergleich zu anderen PARP-Inhibitoren? Stellt sich das bei Talazoparib ähnlich dar?

Herr Dr. Wiedemann: Vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann hat sich gemeldet. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es handelt sich hierbei um Substanzklasseneffekte. Das entspricht dem, was wir auch für die anderen drei, Ihnen inzwischen bekannten Olaparib, Niraparib und Rucaparib gesehen haben. Das macht schon einen Unterschied, was das Ausmaß angeht. Wir sehen zum Beispiel bei den gynäkologischen Tumoren konkreter eher Neutropenien und Leukozytopenien. Hier sehen wir verstärkt Anämien und haben die besondere Situation, dass Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom dauerhaft androgensupprimiert sind und das macht per se eine Anlage zur Anämie. Es gibt deutliche Hinweise, dass Testosteron an sich einen stimulierenden Einfluss auf die Erythropoese hat. Hier gibt es wahrscheinlich als Erklärung für die stärkere Anämie einen Kombinationseffekt der ohnehin gegebenen Androgensuppression plus den substanzklassenspezifischen PARP-Inhibitor-Effekt. Deshalb kam hier, glaube ich, die Rate von etwas über 30 Prozent transfusionspflichtigen Anämien heraus. Aber das kann ich eigentlich nur so erklären, dass das ein Kombinationseffekt ist, weil die Patienten schon regelhaft eine mäßiggradige Anämie haben, aber durchaus Werte zwischen 10 und 12, die zum Teil klinisch symptomatisch sind. Aber dazu gibt es eigene Studien, die das, glaube ich, ganz gut belegen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Gibt es dazu Ergänzungen, Herr Grimm, Herr Wiedemann oder Herr Ludwig? – Nein, ich sehe, es ist okay. Ist die Frage beantwortet, Frau Weckwerth, oder haben Sie weitere Fragen?

Frau Weckwerth: Ja, ich hätte eine Rückfrage. Ist damit auch der Endpunktabbruch wegen UE erklärbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hubbe von Pfizer.

Herr Hubbe (Pfizer): Sie haben völlig Recht. Die Anämie als Leitnebenwirkung oder unerwünschtes Ereignis, das wir gesehen haben, ist auch das, was am häufigsten zum Therapieabbruch geführt hat. Die Anämie wurde bei 9,8 Prozent der Patienten als Grund angegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weckwerth, haben Sie noch eine Frage?

Frau Weckwerth: Nein, das war es. Herr Wörmann hat sich noch gemeldet.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das vielleicht noch ergänzen: Nach den Daten, die ich im Kopf habe, sind es 18 gegen 14 Prozent Abbrüche. Das ist kein dramatisch höherer Effekt. Im Talazoparib-Arm war es sogar niedriger, als wir das bei Olaparib gesehen haben. Da ist eine etwas höhere Rate herausgekommen. Wir sehen durch die Anämie eine etwas höhere Rate, aber keine verdoppelte Abbruchrate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Herr Kranz, IQWiG.

Herr Dr. Kranz: Ich würde gerne noch einmal auf den Punkt der Möglichkeit der palliativen Bestrahlung zurückkommen. Im Studienprotokoll ist eindeutig festgehalten, dass eine palliative Bestrahlung erst nach einem radiografischen Progress durchgeführt werden darf. In der Stellungnahme sagen Sie jetzt, dass auch bei einem klinischen Progress, zum Beispiel beim Auftreten einer Schmerzsymptomatik, jegliche palliative Maßnahme erlaubt war. Das passt nicht so richtig zusammen. Können Sie das vielleicht noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hubbe.

Herr Hubbe (Pfizer): Sobald ein Progress entsprechend bestätigt war, waren sowohl chirurgische und therapeutische Maßnahmen als auch die palliative Bestrahlung erlaubt. Solange der Patient unter der Therapie stabil war und die Begleitmedikation zur Vermeidung von Knochenkomplikationen – das hatte ich schon angesprochen – besteht kein Bedarf für entsprechende palliative Bestrahlung. Aber nach Progress war das völlig erlaubt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Dann hätte ich dazu eine Rückfrage an die Kliniker. Ist es tatsächlich so, dass eine palliative Bestrahlung erst dann notwendig wird, wenn ein radiografischer Progress festgestellt wird? Oder ist es durchaus möglich, dass die Patienten eine palliative Bestrahlung brauchen, obwohl noch kein radiografischer Progress gemäß RECIST-Kriterien festgestellt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann und dann Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden hier das Wort „palliativ“, glaube ich, breiter oder differenzierter fassen, Herr Kranz. Ich würde strikt „symptomorientierte Bestrahlung“ als Formulierung wählen. Das ist dann regelhaft eher durch den Progress verursacht, wenn zum Beispiel Wirbelmetastasen vorhanden sind. Das sind solche, die am häufigsten zu Schmerzen führen. Es ist regelhaft so, dass es dann auch einen Progress gibt, wobei Sie jetzt formal argumentieren können, es kann sein, dass der Tumor in dem Wirbelkörper 10 Prozent größer geworden ist, tierische Schmerzen verursacht und trotzdem noch nicht die RECIST-Kriterien für Progress erfüllt haben würde. Das heißt, ich würde als Kliniker, glaube ich, großen Wert darauf legen, hier das Wort „symptomorientiert“ unterzubringen. Wir sind hier eher im palliativen als im nicht kurativen Setting.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Grundsätzlich sind in allen Studienprotokollen solche palliativen Maßnahmen erlaubt. Letztlich können Indikationen Schmerzen, Frakturgefährdung oder Myelonkompression sein, und das ist in praktisch 100 Prozent der Fälle mit einem radiologischen Progress vergesellschaftet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hubbe, Sie hatten sich, glaube ich, auch dazu gemeldet.

Herr Hubbe (Pfizer): Ich hatte dazu, glaube ich, die Position, dass die Therapie gemacht werden konnte, wie es dann auch von den Fachgesellschaften kam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Das ist okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann erteile ich Ihnen noch einmal das Wort, Frau Böhme – ich vermute, Sie machen das –, um eine Replik auf die letzten 46 Minuten zu werfen. Bitte schön, Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Sehr gerne, vielen Dank. – Vielen Dank für die gute Diskussion, sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender. Ich fasse diese gerne kurz zusammen: Es wurde Talazoparib als nun dritter zugelassener PARP-Inhibitor in der Kombinationstherapie für das CRmPC in den letzten 45 Minuten diskutiert, und zwar auch mit Blick auf die breite Zulassung, die für Talazoparib ebenso wie für Olaparib vorliegt. Talazoparib ist der einzige PARP-Inhibitor, der in Kombination mit Enzalutamid zugelassen ist, wie gesagt, sowohl für Patienten mit als auch ohne eine HRR-Defizienz. Der Stellenwert des Mutationsstatus in den HRR-Genen wurde entsprechend diskutiert, wie wir es auch schon bei den vorangegangenen Anhörungen im Anwendungsgebiet zu den anderen PARP-Inhibitoren gehört haben. Hier wurde auch der Stellenwert für die Therapieentscheidung und in der Versorgung erwähnt.

Die Testung war eine Fragestellung, die für die Versorgung relevant ist. Sie ist gemäß der Fachinformation von Talazoparib aufgrund der breiten Zulassung nicht erforderlich. Wir haben aber auch gehört, dass sie für die Therapieentscheidung relevant ist und gemäß Leitlinien in den Empfehlungsgraden unterschieden wird.

Der zweite große Block waren die Daten aus der TALAPRO-2-Studie bzw. das Studiendesign. Hier wurde insbesondere das Thema der Ein- und Ausschlusskriterien bzw. der Erlaubnis der Behandlung von Knochenmetastasen im Rahmen der Studie diskutiert und das Thema der Metaanalyse. Wir haben hier ein komplexes Studiendesign mit mehreren Kohorten. Es liegt die Metaanalyse des IQWiG vor. Wir haben entsprechend dargelegt und meinen, auch aus den Stellungnahmen der Fachgesellschaften herausgehört zu haben, dass eine getrennte Betrachtung der Patientengruppen in dieser Situation durchaus angebracht ist.

Der letzte Block war das Thema Nebenwirkungen. Wie jede onkologische Therapie weist auch die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid Nebenwirkungen auf. Wir haben gehört, dass das zu den anderen bereits bekannten PARP-Inhibitoren vergleichbar ist. Die Anämie als vorstehendste Nebenwirkung wurde erwähnt. Durch entsprechendes Dosis- und Therapiemanagement ist diese aber gut behandelbar.

Talazoparib ist, wie gesagt, schon seit mehreren Jahren zugelassen. Es gibt Erfahrungen mit den anderen PARP-Inhibitoren. Da ist das Nebenwirkungsprofil bekannt und entsprechend handhabbar. Talazoparib stellt somit aus unserer Sicht eine wichtige zusätzliche Therapieoption für die Patienten im Anwendungsgebiet dar, und das unabhängig vom Mutationsstatus. Wir sehen aber, dass die Vorteile in der Population der HRR-mutierten Patienten deutlich ausgeprägter sind und diese von der Therapie mehr zu profitieren scheinen. Dies zeigt sich insbesondere im vorliegenden statistisch signifikanten Überlebensvorteil von elf Monaten im Median. Deshalb sehen wir aus unserer Sicht für diese Patientenpopulation einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhme, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an Ihr Team für die Beantwortung der Fragen. Danke an die Kliniker. Wir werden das zu diskutieren haben, was heute besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. In zehn Minuten geht es weiter mit der nächsten Anhörung. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr