



Mündliche Anhörung

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

hier: Luspatercept (D-1065)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2024
von 13:44 Uhr bis 14:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Glogger

Frau MacDonald

Herr Ellis

Herr Dr. Kirschner

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Hofmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Musiolik

Herr Dr. Thaa

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:44 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Einen schönen guten Tag, kann man jetzt nach der Mittagszeit sagen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist heute unser Anhörungstag, und ich begrüße Sie zu der jetzigen Anhörung. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Hecken bei dieser Anhörung.

Die Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Luspatercept zur Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen, MDS. Dazu sind Stellungnahmen eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer, von den Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer, der Firma AbbVie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unserer Anhörung ein Wortprotokoll geführt. Dazu muss ich die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Glogger, Frau MacDonald, Herr Ellis und Herr Dr. Kirschner, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Hofmann, für AbbVie Deutschland Frau Musiolik und Herr Dr. Thaa sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Der pharmazeutische Unternehmer erhält zunächst die Gelegenheit, in das Thema einzuführen und uns aus seiner Sicht die wichtigsten Dinge darzulegen. Bitte schön.

Frau Glogger (BMS): Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank, Herr Niemann, für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit für einleitende Worte. Zunächst stelle ich Ihnen wie gewohnt das Team vor, das heute mit mir zusammen in einem Raum sitzt und Ihre Fragen beantwortet. Herr Ellis wird Fragen zur Statistik und Methodik beantworten. Frau MacDonald ist für Fragestellungen rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Herr Dr. Kirschner steht für Fragestellungen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung. Mein Name ist Mona Glogger. Ich leite den Bereich Market Access Hämatologie bei Bristol-Myers Squibb.

Gerne möchte ich auf die für uns wichtigsten Punkte in der frühen Nutzenbewertung fokussieren, die wir gerne mit Ihnen diskutieren möchten. Das sind zwei: zum ersten die Ableitung des Zusatznutzens auf der Basis der Teilpopulation mit Serum-EPO-Spiegel unter 200 Units pro Liter, und der zweite Aspekt ist die Festlegung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zum ersten Punkt, Ableitung des Zusatznutzens: Das Vorgehen des IQWiG zur Einschränkung der Bewertungsgrundlage auf die Teilpopulation mit einem Serum-EPO-Spiegel von unter 200 Units pro Liter ist zwar basierend auf der zVT-Definition nachvollziehbar, BMS sieht dies aber als nicht sachgerecht für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept an; denn es führt zu einer unvollständigen Berücksichtigung der relevanten Evidenz aus der COMMANDS-Studie.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie liegen beim zentralen Wirksamkeitsendpunkt Transfusionsfreiheit relevante Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Ringsideroblasten vor. Hierbei zeigte sich, dass statistisch signifikant doppelt so viele Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm wie im Epoetin-

alfa-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen erreichten. Somit lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten ableiten, wohingegen in der Subgruppe ohne Ringsideroblasten eine gleichwertige Wirksamkeit von Luspatercept und Epoetin alfa besteht. Ergo ist bei dieser Subgruppe ein Zusatznutzen nicht belegt.

Der Ringsideroblasten-Status der Patientinnen und Patienten ist nicht nur maßgeblich für die Diagnostik, Risikoeinschätzung und Therapieauswahl im vorliegenden Anwendungsgebiet, sondern auch ein wichtiger und klinisch relevanter Einflussfaktor für die Wirksamkeit von Luspatercept. Durch die eingeschränkte Betrachtung der Teilpopulation mit Serum-EPO-Level unter 200 Units pro Liter bleibt sowohl der Ringsideroblasten-Status der Studienteilnehmenden als auch in der Folge der bestehende Vorteil bei der Transfusionsfreiheit in der Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG gänzlich unberücksichtigt.

Aus Sicht von BMS wird dieses Vorgehen der Wichtigkeit des Endpunkts und der Relevanz der Ergebnisse für die Versorgung von Niedrigrisiko-MDS-Patientinnen und -patienten mit Ringsideroblasten nicht gerecht.

Nun zum zweiten Punkt, Festlegung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: BMS ist der Ansicht, dass der Einsatz der Epoetine auf den in der Zulassung beschränkten Serum-EPO-Level von unter 200 Units pro Liter weder den Empfehlungen in den nationalen und internationalen Leitlinien gerecht wird, noch die regelhafte Behandlungsrealität widerspiegelt. Empfohlen wird ein zulassungsüberschreitender Einsatz von Epoetin, wie in der COMMANDS-Studie im Kontrollarm umgesetzt, bis zu einem Serum-EPO-Level von 500 Units pro Liter.

Des Weiteren bleibt fraglich, inwiefern Lenalidomid als zweckmäßiger Vergleich herangezogen werden kann, da Luspatercept nicht als Therapieoption für MDS-del(5q)-Patientinnen und -patienten infrage kommt und andersherum Lenalidomid für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept nicht geeignet ist. Folgerichtig war Lenalidomid auch im vorherigen Verfahren im gleichen Therapiegebiet von Luspatercept nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend sieht BMS den in der COMMANDS-Studie untersuchten Vergleichsarm Epoetin alfa mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie in Kombination mit einer Chelattherapie als geeignet, um die COMMANDS-Studie unabhängig vom Serum-EPO-Spiegel als Evidenzgrundlage für die vorliegende Nutzenbewertung heranzuziehen und somit einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten basierend auf dem Endpunkt Transfusionsfreiheit abzuleiten.

Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, unsere Sichtweise darzulegen und unsere Diskussionspunkte zu formulieren. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Glogger. – Ich habe eine Eingangsfrage an die Kliniker: Wie schätzen Sie den Stellenwert der Transfusionsvermeidung hinsichtlich der Schwere der Symptome bzw. der Belastung für die Patientinnen und Patienten ein? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage: Epoetin alfa ist zugelassen bis zu einem Serum-EPO-Spiegel von 200 Einheiten pro Liter. In der DGHO-Leitlinie wird ein Ansprechen bis zu einem Epoetin-Serumspiegel von 500 als „möglich“ bezeichnet. Wie schätzen Sie die Wirksamkeit bzw. den Stellenwert im deutschen Versorgungskontext von Epoetin alfa im Off-Label-Use ein, das heißt, bei Serum-EPO-Spiegeln von 200 bis 500? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde kurz anfangen, weil die zweite Frage mit der Leitlinie Herrn Hofmann betrifft, weil er der Erstautor und der verantwortliche Autor ist. Die erste Frage würde ich gerne sehr allgemein beantworten. Das ist die Frage nach der

Lebensqualität. Wir haben schon öfter gesagt, dass ein ganz wichtiger, entscheidender Punkt bei diesen Patienten – das sind ältere Patienten, chronisch kranke Patienten mit Anämie – der Erhalt der Lebensqualität ist. Man kann das im Einzelfall sehen. Wir sehen Patienten, die einen Urlaub vorhaben und genau wissen, wann der Hb niedrig ist. Wir sind inzwischen so weit, dass wir nicht mehr fest nach bestimmten Werten, sondern nach der Lebensqualität und dem gefühlten Hb vorgehen. Es gibt sogar Empfehlungen dafür, das zu tun.

Entscheidend für diese Patienten mit Anämie ist, dass sie ihre Lebensqualität aufrechterhalten können. Das geht mithilfe von Erythrozyten-Transfusion. Das ist der entscheidende Punkt. Es ist, glaube ich, ganz konsequent und konsistent, wie wir bisher argumentiert haben. Bei dieser Entität ist die Lebensqualität entscheidend. Ich glaube, wenn ich alle Patienten fragen würde, ist das sogar vielleicht noch wichtiger als die Verlängerung der Überlebenszeit. Das muss man vorsichtig formulieren. Aber Anämie, chronische Anämie beeinflusst die Lebensqualität in einem Ausmaß, das man gar nicht hoch genug einschätzen kann.

Meine erste Antwort wäre: Ich glaube in der Tat, dass Lebensqualität, beeinflusst durch die Transfusion mit einem Hb-Wert, der ein aktives Leben ermöglicht, für uns der entscheidende Endpunkt in diesen Studien ist. – Dann würde ich gerne an Herrn Hofmann weitergeben, um die auch in der Fachgruppe sehr differenziert diskutierte Frage des EPO-Spiegels zu erläutern.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ich kann das zunächst uneingeschränkt unterstreichen, aber ich möchte mich nicht noch einmal zu dem äußern, was Herr Wörmann gesagt hat. Kommen wir zum EPO-Spiegel: Da muss man kurz ausholen, dass wir hier über ein Gesetz oder ein Dogma sprechen, das vor mehr als 25 Jahren von Eva Hellström-Lindberg publiziert wurde, nämlich – und das muss man genau wissen –, dass das Ansprechen bei einem EPO-Spiegel von 100 bis 500, das ist die mittlere Gruppe der betrachteten Patienten, bei circa 20 Prozent liegt. Das ist Feststellung Nummer eins. Also die 200, wie auch immer sie in den Zulassungstext und in die Studien implementiert wurden – es ist jetzt müßig, darüber zu diskutieren –, liegen genau in diesem Bereich. Also sollten wir im Hinterkopf behalten: Ansprechen circa 20 Prozent.

Der zweite Punkt ist, dass wir über einen Parameter sprechen, der eine sehr hohe Variabilität hat. Jeder, der klinisch tätig ist und bei einem MDS-Patienten fünfmal im Jahr – man sollte das eigentlich nicht tun, aber vielleicht dann doch getan hat – den EPO-Spiegel gemessen hat, kann dort durchaus Werte im Bereich von 100 bis 300 finden, je nach Umgebungssituation. Ist vielleicht eine Entzündung dabei, hatte der Patient körperliche Anstrengungen, Stress usw.

Ich will damit sagen, dass dieses Festmachen an so einer arbiträr gewählten Zahl sicherlich im Vergleich zu den Ergebnissen einer randomisierten Studie, und da komme ich jetzt zum Punkt, bei dem das Ansprechen in der EPO-Gruppe tatsächlich ungefähr so war, wie es der Erwartung entspricht, aber das Ansprechen in der Luspatercept-Gruppe deutlich besser gewesen ist, nicht überbewertet werden sollte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Hofmann. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage zu den Ringsideroblasten. Könnten die Kliniker vielleicht allgemein ausführen, was es damit auf sich hat? Jetzt auf die Studie bezogen bzw. auf deren Analyse: Würden Sie eine Subgruppenanalyse auch für die Population der sEPO kleiner 200 Personen für sinnvoll halten, auch ohne statistisch signifikanten Interaktionstest? Würden Sie das insgesamt als relevant genug einschätzen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Herr Wörmann, soll ich?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gerne, Sie können das Vorlesungsdiagramm für die Ringsideroblasten zeigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Das mache ich jetzt nicht. – Im Knochenmark gibt es die verschiedenen Vorstufen der erythropoetischen Zellen, die dort ausreifen und am Ende Erythrozyten produzieren. Man spricht von sogenannten Sideroblasten, wenn sich in diesen Vorstufen Eisenmoleküle, so will ich es einmal sagen, ansammeln, die in der Regel mit Berliner-Blau-Färbung nachgewiesen werden. Das gibt es sehr häufig bei allen möglichen Erkrankungen, aber auch physiologischerweise, weil klar ist, die Erythropoese braucht Eisen.

Was ist das Besondere an Ringsideroblasten? Bei Ringsideroblasten ist punktförmig granuliert um den Kern dieses Eisen angeordnet. Das hat diesen Zellen diesen prägnanten Namen gegeben. In jahrzehntelanger morphologischer Untersuchung hat sich gezeigt, dass das eine besondere Form der gestörten Erythropoese bei diesen Patienten mit MDS ist. Diese besondere Form der Störung ist vor ungefähr zehn Jahren durch den Nachweis der *SF3B1*-Mutation in genau diesen Zellen molekulargenetisch validiert worden. Die Bedeutung der Ringsideroblasten für die Diagnostik, aber auch für den Verlauf der Erkrankung – sie ist in der letzten WHO-Klassifikation 2022 entsprechend berücksichtigt – ist enorm. Das ist die Definition dieses Krankheitsbildes.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Hofmann. – Ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Broicher: Die ist beantwortet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Dann kommt jetzt Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich habe später noch eine Frage zu den patientenberichteten Endpunkten, aber ich möchte gerne noch eine Frage an die Kliniker zu den Ringsideroblasten anschließen. Wie gehen Sie derzeit vor? Behandeln Sie Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten anders als solche ohne, auch mit Blick auf das Luspatercept?

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Herr Wörmann, Sie? Ich?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie dürfen. Dann sage ich vielleicht zwei Sätze als Ergänzung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Die Eisenfärbung ist eine *Conditio-sine-qua-non* bei der Diagnostik, genau aus dem genannten Grund. Wenn der Patient Ringsideroblasten hat, wird er anders behandelt als ein Patient ohne Ringsideroblasten, und zwar nicht nur aus medikamentöser Sicht, sondern auch hinsichtlich seiner Prognose. Man weiß, dass die Prognose dieser Patienten günstiger ist als die von normalen MDS-Niedrigrisikopatienten. Auch das hat einen Einfluss auf die Auswahl der Therapieentscheidung. Aber die Antwort ist ganz klar ja.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir kommen jetzt zu dem, was wir bei der Onkologie einmal als Präzisionsonkologie bezeichnet haben. Da sind wir jetzt auch in der Präzisionshämatologie, dass wir eine ursprünglich morphologisch, jetzt genetisch definierte Subgruppe von Patienten haben, die eine eigene Therapie bekommen. Herr Hofmann hat betont, das sind die Patienten, die lange leben, aber unter der Anämie besonders lange leiden, weil die Lebensqualität schlechter ist. Unser großes Thema ist, die Patienten haben zusätzlich das Problem mit der massiven Eisenüberladung, die sie durch die Transfusion

bekommen, diese Patientengruppe, die eine eigene Chelattherapie bekommt, die erheblich nebenwirkungsbelastet ist. Insofern haben wir in unserer Stellungnahme sehr deutlich betont, dass es hier eine Subgruppe von Patienten mit einem eigenen Verlauf gibt, sehr gut definierbar, die besonders von dieser Therapie profitiert.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ist die Frage damit beantwortet?

Frau Nink: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie hatten noch eine weitere Frage, die Sie stellen wollten, Frau Nink?

Frau Nink: Genau, ich habe noch etwas zu den patientenberichteten Endpunkten. Ich weiß nicht, ob Herr Annacker noch bei den Ringsideroblasten bleibt. Ich würde sonst das Thema wechseln.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das weiß ich auch nicht. Ich frage ihn einmal. – Herr Annacker, möchten Sie noch bei dem Thema bleiben?

Herr Annacker: Ja, teilweise; nicht speziell zu den Ringsideroblasten, aber ich habe eine Frage, die sich auf diese Eisenüberladung bezieht, also damit im Zusammenhang steht. Uns interessiert, welche Kriterien im klinischen Alltag für die Indikation mit einer Eisen-Chelattherapie gelten, und in dem Zusammenhang auch, wie groß der Anteil derjenigen Personen ist, die bei vorhandener Transfusionsabhängigkeit in eine solche Situation hereintrutschen, die eine solche Eisen-Chelatierung bedingt und ob es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an den verabreichten Konzentraten gibt, und wenn es einen gibt, wie sich dieser gestaltet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Annacker. – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ohne Ihnen zu nahe treten zu wollen, Herr Wörmann, würde ich das übernehmen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bitte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Es gibt klar definierte Regeln, die in der Leitlinie niedergeschrieben sind. Das bedeutet Ferritin über 1.000, Lebenserwartung mindestens ein Jahr. Das ist deshalb wichtig, weil man unter Beachtung des Nebenwirkungsspektrums einen Patienten, der mit einem MDS weniger als ein Jahr Lebenserwartung hat, nicht mehr mit einer solchen Therapie behandeln wird. Es gibt die Ausnahme für die allogenen zu Transplantierenden, aber ich glaube, das ist heute nicht unser Thema. Die erwartete Transfusionsfrequenz von im Durchschnitt 2 EK pro Monat summiert sich auf 24 oder 25 EK pro Jahr. Das ist die Definition für den Beginn einer Eisen-Chelation.

Sie haben nach der Anzahl der Patienten gefragt, die diese Therapie erhalten. Ich muss einschränkend hinzufügen können, das sind bei den Low-Risk-MDS-Patienten, die regelmäßig transfundiert werden, mindestens 50 bis 60, wenn nicht gar mehr Prozent. Aber wie von Herrn Wörmann schon angeführt, ist die Therapie mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, Niereninsuffizienz durchaus belastend. Da sind wir bei unseren älteren Patienten mit dem Durchschnittsalter 68 Jahre sofort in dem Bereich, in dem Sie die Patienten nicht mehr mit einer Eisen-Chelation behandeln können, sodass die praxisbezogene Antwort auf die Frage ist: ja, aber wahrscheinlich werden nur ungefähr 20 Prozent der Niedrig-Risiko-MDS-Patienten längerfristig eisencheliert werden können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hoffmann. – Die Frage, Herr Annacker, ist für Sie soweit beantwortet?

Herr Annacker: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Nink, möchten Sie mit Ihrer zweiten Frage fortführen?

Frau Nink: Ja, sehr gerne. Vielen Dank. Wir haben relativ viel über die Transfusionsvermeidung gesprochen, aber worum es hier eigentlich geht, ist, wie sich die Patientinnen und Patienten fühlen und wie die Lebensqualität ist. Dazu habe ich eine Nachfrage. In der Studie COMMANDS sind mehrere Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Anwendung gekommen. Das war einmal der EORTC QLQ-C30. Das ist primär ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität bei Krebspatienten. Es wurde außerdem der FACT-An erhoben, das ist ein spezifischerer Fragebogen, der auch die Anämie-Symptomatik inkludiert.

In den vorliegenden Auswertungen sieht man keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, egal, welches Instrument und welche Skala wir betrachten. Ich habe hierzu eine Nachfrage. Sie haben mit Ihrem Dossier ausschließlich Auswertungen stetiger Daten vorgelegt. Die haben wir auch herangezogen. Die waren im Prinzip adäquat. Aber was wir nicht ganz verstanden haben, ist: Wir haben mittlerweile das vierte Verfahren zum Luspatercept. In den vorhergehenden Verfahren – eines davon war zu MDS – haben Sie uns regelhaft auch Responder-Analysen sowohl zur Verbesserung als auch Verschlechterung vorgelegt. Das haben Sie in diesem Verfahren nicht gemacht. Es wäre die Frage, warum Sie hier auf Responder-Analysen, die im Studienbericht durchaus präspezifiziert waren, verzichtet haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Frau Nink, Sie haben den entscheidenden Punkt angesprochen, den die Fragebögen hier abbilden, dass sie die Symptomatik und besonders die Anämie-Symptomatik abbilden. Bevor ich darauf eingehe, lassen Sie mich kurz etwas zur Methodik sagen: Wir hatten keine präspezifizierten Responder-Analysen. Es gab einen SAP, den wir mit eingereicht haben. Darin waren Responder-Analysen spezifiziert. Der war allerdings nach Datenbankschluss erstellt. Das ist ein spezieller SAP zu den PRO-Endpunkten gewesen.

Es hat mehrere Gründe, warum das hier für die Nutzenbewertung nicht die relevante Auswertung ist. Das haben Sie so bestätigt. Zum einen haben wir zur Woche 25 am Ende der primären Studienphase zu niedrige Rücklaufquoten, weshalb eine Responder-Analyse hier keine belastbaren Ergebnisse liefern würde. Zum anderen ist es aus inhaltlichen Gründen so, dass die mittlere Veränderung die Ergebnisse besser abbildet. Man muss bedenken, dass die Patienten bei Bedarf Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erhalten konnten. Bei einer einzelnen Visite kann es einen starken Einfluss haben, wenn der Patient zufällig direkt davor eine Transfusion erhalten hat. Deshalb ist es sinnvoller, alle Visiten einzubeziehen, das heißt, die mittlere Veränderung über den gesamten Studienzeitraum anzuschauen. Deshalb haben wir uns für die Analyse mittels MMRM entschieden, und das ist die adäquate Analyse.

Ich wollte noch den weiteren Aspekt zu den Fragebögen ansprechen: Es ist wichtig zu verstehen, dass es nicht das Ziel der Studie war und auch keine realistische Erwartung ist, eine Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik zu zeigen. Das Ziel mit dem Studienkonzept in der COMMANDS war in erster Linie, den Bedarf an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen zu reduzieren. Das ist gegenüber Epoetin in signifikantem Umfang gelungen.

Patienten mit Ringsideroblasten sind unter Luspatercept in etwa doppelt so häufig langfristig transfusionsfrei geworden wie unter Epoetin. Was wir damit in der Studie gezeigt haben, ist, dass Patienten mit Luspatercept auf mehr Transfusionen verzichten konnten, ohne dass die Anämie-Symptomatik dabei zunimmt. Das ist sehr entscheidend. Folgerichtig stellen die Fragebögen, die wir hier verwendet haben, besonders auf körperliche Funktionen und

Anämie-Symptomatik ab. Wir sehen in den Fragebögen stabile Werte, und das ist ein wesentlicher Teil des Therapieerfolgs.

Was nicht einleuchtend ist, und das ist mir wichtig, ist, dass man gleichzeitig mit dem Abbau der EK-Transfusionen eine weitere Verbesserung der Symptomatik sehen müsste. Die Transfusionen sind zwar zeitaufwendig, sie sind eine Belastung im Alltag für die Patienten und können langfristige Folgeschäden verursachen, aber man gibt sie, weil sie eine kurzfristige Behandlung der Anämie sind. Sie verursachen einen kurzfristigen Peak im Hb-Wert, einen sehr hohen Hb-Wert, und die Patienten haben danach kurzfristig viel Energie. Das muss man bedenken.

Insofern hat Luspatercept hier erstens ermöglicht, dass die Patienten die Transfusionen nicht mehr benötigen, weil sie keine Anämie mehr hatten. Was die patientenberichteten Bewertungen angeht, hat Luspatercept zweitens kompensiert, dass die Patienten unter Epoetin häufiger weiterhin eine Transfusion erhalten haben, wo sie allein aufgrund der Transfusion kurzfristig einen sehr hohen Hb-Wert, einen Peak mit viel Energie hatten. Das hat Luspatercept durch eine moderate Steigerung des Hb-Werts kompensiert; denn wir sehen stabile Werte in den Fragebögen.

Noch einmal: Das sind Fragebögen, die speziell auf diese Symptomatik abstellen, die mit Anämie einhergeht. Deshalb haben wir sie erhoben, und sie zeigen, dass das Therapiekonzept funktioniert und dass Luspatercept wirklich den Bedarf für Transfusionen reduziert, teils auf null, ohne dass es zu mehr Symptomatik kommt.

Abgesehen davon gibt es zweifellos einen weiteren Aspekt, den die Fragebögen nicht abbilden, nämlich dass es für die Patienten eine enorme Entlastung darstellt, wenn sie keine regelmäßigen Transfusionstermine mehr benötigen, weil das zeitaufwendige Termine sind, die schwer im Alltag zu integrieren sind. Dafür geht oftmals der ganze Tag drauf. Deshalb ist es keine Frage, dass dieser Aspekt auch ein spürbarer Zugewinn für die Patienten ist, den die Fragebögen nicht abbilden und der dennoch selbstverständlich mit der Therapie mit Luspatercept einhergeht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Ellis. – Ich habe jetzt Herrn Wenzel mit seiner Frage.

Herr Wenzel: Es schließt sich an die Antwort an, die gerade vom pU kam. Ich habe eine rückwirkende Frage an die beiden Experten. Man geht davon aus, dass diese Patienten permanent Transfusionen brauchen, diese Transfusionen, die Nebenwirkungen haben, diese Eisenüberladung. Nun geht man nicht unbedingt davon aus, dass alle Patienten auf null kommen, also ganz ohne Transfusionen auskommen. Sie bräuchten weiterhin wahrscheinlich Transfusionen. Würden Sie sagen, dass eine Reduktion der Transfusionsrate für den Patienten eine spürbare Entlastung bringt und vor allen Dingen auch das Risiko der Nebenwirkungen, dieser Eisenüberladung, auf Dauer einschränken würde?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte antworten? – Herr Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ich würde mir die Freiheit nehmen. Die Frage ist aus zwei Gründen klar mit Ja zu beantworten: Zum einen ist es nicht nur aus Eisenüberladungsgründen, sondern auch aus den schon mehrfach genannten Gründen der Lebensqualität für einen in der Regel über 65 oder 70 Jahre alten Patienten ein großer Vorteil und Fortschritt, wenn er nicht alle zwei bis drei oder vier Wochen zur Transfusion kommen muss, sondern zum Beispiel nur einmal alle drei Monate. Eine Reduktion der Transfusionshäufigkeit ist eindeutig ein Benefit für den Patienten.

Der zweite Punkt ist, das hat mein Vorredner schon ausgeführt, dieser Peak, der nach jeder Transfusion entsteht und aufgrund der Halbwertszeit der Erythrozytenlebensdauer usw. nur für einige Tage anhält, ist nicht so bedeutsam, wenn man durch eine Basistherapie schon ein deutlich höheres Ausgangsniveau des Hämoglobinlevels hat. Dann wird eine solche

Transfusion, die zum Beispiel alle drei Monate erforderlich ist, diese Erscheinung nicht mehr haben. Damit ist klar, dass die Eisenüberladung durch reduzierte Transfusionen – – Man hat einen Verlust an Eisen von 0,4 Milligramm pro Tag, meistens über Hautabschürfungen und andere Mechanismen. Es gibt keine konkrete Ausscheidung von Eisen. Aber man muss dazu im Gegensatz wissen, in einem EK sind ungefähr 125 Milligramm Eisen. Das heißt, wenn Sie das viermal im Jahr machen, haben Sie keine wirkliche Balance, aber Sie haben auf die lange Zeit gerechnet deutlich weniger Eisen, was überschüssig bleibt, als wenn Sie alle zwei bis vier Wochen eine Transfusion geben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz, ich will nur zwei Sätze sagen: Genau wie Herr Hofmann gesagt hat, geht es bei der Senkung der Transfusionsfrequenz vor allem um eine Verlängerung der Transfusionsintervalle. Noch einmal, was Sie eben gesagt haben: Diese Chelattherapie ist durchaus belastend für die Patienten. Es ist für die Gemeinschaft belastend, es ist eine teure Therapie und belastend, weil nicht wenige Patienten diese Nebenwirkungen haben, und eine Reduktion der Dosis der Chelatbildner ist für Patienten gewonnene Lebensqualität.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Annacker.

Herr Annacker: Den gerade angesprochenen Aspekt möchte ich gerne für mich noch einmal von den Klinikern klargestellt bekommen. Sie haben es teilweise schon versucht. Die Frage wäre, warum sich dieser Vorteil bei der Transfusionsvermeidung in keinem der erhobenen patientenberichteten Endpunkte ergibt. Wie ich das verstanden habe, wurde es dadurch erklärt, dass dieser Peak wegfällt, wenn der Hb-Wert sowieso höher ist und ich dann seltener eine Erythrozytentransfusion bekomme. Aber so richtig erklärt sich mir das nach wie vor nicht. Vielleicht könnten Sie das noch einmal einordnen.

Bei der zweiten Frage, auch an die Kliniker, geht es um das Nebenwirkungsprofil von Luspatercept. Uns würde eine Einschätzung interessieren, wie sich das im klinischen Alltag gestaltet, auch vor dem Hintergrund der vermehrt aufgetretenen Augenerkrankungen im Interventionsarm der Studie COMMANDS.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann kurz anfangen. Ich glaube, der gedankliche Sprung, der dabei wichtig ist: Das Entscheidende für die Lebensqualität ist der niedrige Hb. Der niedrige Hämoglobingehalt macht die Lebensqualität für die Patienten so schlecht. Der wird durch Luspatercept so geschaffen wie im Kontrollarm, aber mit größerem Aufwand, was die Transfusionen angeht. Deshalb finde ich es nicht erstaunlich, dass die Lebensqualität gleich ist. Wir lassen die nicht ausbluten, oder wir lassen den Hb nicht sinken, wir lassen den Kontrollarm nicht so lange auf Hb 6 und 5 heruntergehen, bis die Lebensqualität schlecht wird, sondern ein Kontrollarm wird dann substituiert, wie bisher auch, damit die Lebensqualität einen gewissen Standard hat.

Wenn Sie den Basiswert dieser Patienten anschauen, sehen Sie, dass er relativ gut ist. Viele mit diesen chronischen Krankheiten haben sich gut an die Erkrankung angepasst. Wenn wir dasselbe mit weniger Transfusionen schaffen, dann ist für uns das Ziel, glaube ich, in der Art erreicht. Die Nebenwirkungen: Fatigue ist eine Symptomatik. – Herr Hofmann, wollen Sie konkret zu den Augen, zu den Kontrollen etwas sagen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Wenn ich mit den Augenkontrollen anfangen soll, muss ich ehrlich sagen, im klinischen Alltag – ich rede jetzt von außerhalb der Studie – ist das nichts, was uns wesentlich beschäftigt. Es ist bei einem 75-Jährigen schwierig zu trennen, woher die Augenproblematik tatsächlich kommt. Da muss ich ehrlich sagen, das hat die Entscheidung, damit zu behandeln, bisher nicht beeinträchtigt.

Aber ich komme noch einmal auf den ersten Punkt zurück: Ich verstehe das Dilemma. Wir reden über sehr viele, ich formuliere es einmal so, nicht hart randomisierte Daten, die es für die Frage Lebensqualität, Transfusionshäufigkeit usw. nicht gibt. Aber vielleicht kann ich eines aufführen, das haben wir bisher noch nicht erwähnt: Auch wenn nicht randomisiert geprüft, aber es gibt – das kann ich Ihnen an zwei Händen aufzählen – sehr gut kontrollierte, retrospektive Analysen, auch von großen Studiengruppen, die zeigen, dass sich eine Eisenüberladung signifikant negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt, höchstrangig publiziert auch im „New England Journal of Medicine“. Das ist ein Hinweis darauf, dass neben der Belastung und der Lebensqualität auch die eventuell eingeschränkte Prognose der Patienten, die sonst really good risk haben, eine Bedeutung haben kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich wollte eigentlich zu dem, was Herr Ellis gesagt hat –– Aber wir haben das Thema schon weiter diskutiert. Ich muss sagen, es lässt bei mir eine gewisse Ratlosigkeit oder Verknotung im Kopf zurück, dass wir immer wieder das Argument hören, dass die Senkung der Transfusionslast die Lebensqualität verbessert, die Patienten das aber offensichtlich in den Studien nicht spüren. Wir sehen jetzt im vierten Verfahren, dass wir das irgendwie nicht erkennen können. Das macht bei mir eine gewisse Schwierigkeit, aber das vielleicht nur als Anmerkung dazu.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich wollte nachfragen was den konkreten Stellenwert in der Versorgung angeht. Welche Patienten genau würden Sie mit dem Arzneimittel behandeln?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Das ist ganz klar festgelegt, die Patienten mit Ringsideroblasten bzw. *SF3B1*-Mutation. Das hat eine hohe Korrelation. Ich bin nach und nach geneigt, der *SF3B1*-Mutation mehr zu glauben, weil es eine hohe Expertise an den Morphologen fordert, dass er Ringsideroblasten korrekt erkennt. Nun wissen Sie, dass die Motivation, morphologische Untersuchungen durchzuführen, heutzutage eher zurückgeht. Also ganz klar: Ringsideroblasten oder *SF3B1*-Mutation und Patienten, die transfusionsabhängig sind mit einem Niedrigrisiko MDS. Das sind die per Leitlinie zu behandelnden Patienten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Annacker, Sie haben noch eine Frage.

Herr Annacker: Ich habe eine letzte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Uns interessiert, ob Sie konkrete Angaben zur Anzahl der vermiedenen Transfusionen haben, also nicht nur wie im Modul 4 D zu kleiner oder größer gleich vier Transfusionen, sondern die konkrete Anzahl der vermiedenen Transfusionen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Glogger, bitte.

Frau Glogger (BMS): Das liegt uns derzeit nicht vor. Das haben wir so nicht vorliegend. Tut uns leid.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp hat eine Nachfrage.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Nachfrage. Es geht speziell um die Patienten ohne die Ringsideroblasten. Da besteht die Gleichwertigkeit mit dem Epoetin alfa. Das heißt, mich interessiert, nach welchen Kriterien Sie entscheiden, ob das eine oder das andere.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ich würde wieder aus der klinischen Praxis antworten. Man muss sagen, die Patientenkielentel ist sehr verschieden. Ein Beispiel aus der Einrichtung: um

Gottes Willen, bloß keine Injektionen, außerdem will ich ganz oft ganz viel herumfahren. Also wenn ich alle drei Wochen etwas bekomme, ist das okay, aber alle drei Tage eine Spritze geht gar nicht. Das wäre ein Kandidat für Luspatercept.

Anderes Beispiel: Ich möchte eigentlich nicht zu Ihnen kommen, sondern ich möchte das so oft wie möglich für mich selbst regeln. Schreiben Sie mir doch bitte 20 Spritzen auf, und ich komme in einem Vierteljahr wieder. Das wäre ein Kandidat für Erythropoetin. Ich gebe ehrlich zu, eine harte, niedergeschriebene, leitlinienrelevante Auswahl gibt es nicht, sondern das ergibt sich im täglichen Patientengespräch. Dort ist die Gruppe so divers wie gerade dargestellt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hofmann. – Frau Holtkamp, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Holtkamp: Darf ich noch eine Rückfrage stellen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gerne.

Frau Dr. Holtkamp: Es ist offensichtlich sehr individuell, wie man dann entscheidet. Der EPO-Spiegel, das haben Sie am Anfang ausgeführt, wird nicht so absolut gesehen. 200 ist keine absolute Grenze. Habe ich das auch richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Korrekt. Der EPO-Spiegel ist aus meiner Sicht und auch aufgrund der Daten, die ich kurz zitiert habe, in dieser engen Variabilität, wie er angewandt wird, überbewertet. Den würde ich nicht als ein Kriterium von hohem Impact betrachten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Hofmann.

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher.

Herr Broicher: Ich habe noch eine Frage zur Transfusionsfreiheit an die Kliniker. Sie haben gesagt, dass die Reduktion auch relevant ist. Eine vielleicht etwas allgemeine Frage: Wie würden Sie die Transfusionsfreiheit oder die Reduktion der Transfusionslast messen, wenn Sie eine Studie machen würden? Würden Sie auch so operationalisieren, dass Sie die Freiheit über einen gewissen Zeitraum anschauen? Oder würden Sie auch eine Reduktion betrachten? Wie würden Sie gegebenenfalls im Zusammenspiel mit Fragebögen arbeiten?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ich würde das auch aus der Praxis beantworten. Die Erhebung der Transfusionsfrequenz, insbesondere bei niedriger Transfusionsfrequenz, zum Beispiel alle vier, sechs, acht oder gar zwölf Wochen, halte ich in klinischen Studien für eine extrem schwierige Frage. Für jemanden, der alle zwei Wochen zwei EK bekommt, ist das kein Problem. Da kann man die Gaben aufschreiben und in der Analyse sehen, aha, das Intervall verlängert sich. Er war dann nur alle vier Wochen da, dann alle acht Wochen, und dann braucht er keine mehr. Das ist ein klarer Fall.

Aber hinsichtlich der Reduktion muss man klar sagen, ist das schwieriger. Es gibt inzwischen international Bemühungen, Kriterien in der Kombination Hb-Wert und Transfusionsanzahl zu definieren. Aber es braucht einen langen Zeitraum, ich würde behaupten, mindestens ein halbes Jahr, um eine wirkliche Reduktion einer Transfusionshäufigkeit und damit der Frequenz zu erkennen, weil es solche Dinge gibt wie: Mir geht es eigentlich gerade noch so gut wie immer, aber ich möchte, sage ich jetzt mal, zur Konfirmation meines Enkels fahren, und dort möchte ich fit sein, also bitte zwei EK. Verstehen Sie? Die Indikation für die EK-Gabe läuft in Deutschland und in vielen europäischen Ländern nicht nach einem strengen Hb-Wert, sondern der Patient bekommt sie nach seinem physischen, aber auch psychischen Zustand. Das macht die Analyse so schwierig, und wenn Sie nach einer Studie fragen, die die Reduktion der Transfusionsfrequenz zum Ziel hat, dann muss das eine Analyse über mindestens sechs Monate sein.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Hofmann. – Herr Ellis hat dazu eine Ergänzung.

Herr Ellis (BMS): Ich wollte von unserer Seite kurz ergänzen, dass wir in den letzten Verfahren Änderungen vorgelegt haben, da immer gesagt wurde, die reine Reduktion von Transfusionen ist nicht relevant, es muss mindestens eine Transfusionsfreiheit über sechs Monate sein. Darauf haben wir uns hier eingestellt. Ich denke, das Entscheidende für die Nutzenbewertung ist deshalb, dass wir gezeigt haben, dass wir bei Patienten mit Ringsideroblasten unter Luspatercept im Vergleich zu Epoetin nahezu eine Verdopplung des Anteils der Patienten sehen, die langfristig transfusionsfrei geworden sind. Das ist eine bedeutende Verbesserung der Therapiesituation und stellt für die Patienten einen spürbaren Zusatznutzen dar.

Lassen Sie mich bitte noch ein, zwei Worte zur Lebensqualität sagen, weil das einige Male angesprochen wurde. Ich möchte betonen, dass es ein Missverständnis ist, dass eine Reduktion der Transfusionen grundsätzlich mit einer Verbesserung der Symptomatik einhergehen müsste. Wir sehen es als den entscheidenden Therapieerfolg an, dass in der Studie gezeigt werden konnte, dass es gelungen ist, die Transfusionen abzubauen, teils auf null und dabei die Werte in den patientenberichteten Fragebögen stabil zu halten. Das ist für die Patienten sehr relevant. Die sind, wie gesagt, doppelt so häufig transfusionsfrei geworden wie mit Epoetin, wenn sie Ringsideroblasten hatten. Deshalb sehen wir auch einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Ellis. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung aus seiner Sicht abschließend zusammenzufassen. Frau Glogger, bitte.

Frau Glogger (BMS): Vielen Dank für die Gelegenheit zur Zusammenfassung der heutigen Diskussion. Ich denke, wir haben insbesondere drei Punkte diskutiert: zum einen den Stellenwert der Therapie und den Stellenwert von Epoetin im Indikationsgebiet, und zwar, dass der Einsatz von Epoetin nicht an diese Grenze von 200 Units pro Liter gebunden ist, sondern zulassungsüberschreitend auch den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien entspricht und damit die regelhafte Behandlungsrealität widerspiegelt.

Der zweite Punkt: Das Kriterium der Ringsideroblasten ist maßgeblich für die Diagnostik in diesem Indikationsgebiet, aber auch ein wichtiger und klinisch relevanter Faktor für die Wirksamkeit von Luspatercept, den wir gesehen haben.

Zum dritten: Was, denke ich, sehr zentral war, war das Thema Endpunkt Transfusionsfreiheit, wie wichtig das für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist. Es geht darum, Intervalle zu verlängern und damit den Patienten die Lebensqualität wiederzugeben, die unter einer Anämie leiden, und die Folgekomplikationen wie Eisenüberladungen zu vermeiden.

Um das Ganze abzurunden, möchte ich noch einmal zusammenfassen, dass wir als pharmazeutischer Unternehmer BMS den in der COMMANDS untersuchten Vergleichsarm Epoetin alfa mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie in Kombination mit einer Chelattherapie als geeignet sehen, um die COMMANDS-Studie unabhängig vom Serum-Epo-Spiegel als Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung heranzuziehen und somit einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Ringsideroblasten abzuleiten. Dieser begründet sich in der Patientenpopulation durch ein ausgewogenes Sicherheitsprofil sowie das Erreichen einer Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen. Es erreichten doppelt so viele Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm diesen Endpunkt im Vergleich zu Epoetin alfa. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich danke Ihnen, Frau Glogger. – Damit sind wir am Ende unserer Anhörung angekommen. Ich bedanke mich herzlich bei Ihnen für die intensive Erörterung und die zusätzlichen Beiträge, die heute sehr deutlich geworden sind. Dafür vielen Dank. Wir werden das im Unterausschuss diskutieren und werten, was hier vorgetragen wurde. Damit sind wir am Ende der Anhörung, die ich hiermit schließe. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und eine schöne Woche. Alles Gute, tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:30 Uhr