

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2016
von 14.51 Uhr bis 16.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Glastetter
Frau Gillhaus
Herr Dr. Kalanovic
Herr Leverkus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH**

Herr Lieb
Frau Dr. Wunderle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Aßmann
Frau Dr. Peil

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Bergner
Frau Zimmermann

Angemeldeter Teilnehmer **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft:**

Herr Prof. Grohé

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

Herr Ebner
Frau Dr. Kleemann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Köhler
Herr Müller

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

Frau Dr. Schäfer
Frau Dr. Tesanovic

Angemeldete Teilnehmer vom **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.51 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur mündlichen Anhörung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, hier: ein neues Anwendungsgebiet von Crizotinib als Erstlinientherapie.

Zunächst einmal Entschuldigung für die Dreiviertelstunde Verspätung, aber die Sitzung hat sich wegen einiger sehr relevanter Diskussionspunkte verlängert, sodass Sie etwas warten mussten. Aber wenn es wichtige Punkte gibt, muss man sie ausdiskutieren und kann den Zeitplan nicht sklavisch einhalten.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 30.03.2016, in dem das IQWiG zu einem nichtbelegten Zusatznutzen kommt, weil es die vorgelegten Daten als nicht geeignet ansieht. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen Pfizer Pharma GmbH, die DGHO, die AIO, AstraZeneca GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Lilly Deutschland GmbH, Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, Medac und der Verband forschender Arzneimittelhersteller. Für das Protokoll rufe ich die Anwesenden nun namentlich auf und bitte um Anwesenheitsbestätigung. – Danke sehr. Ist jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte immer Namen, entsendendes Unternehmen, Institution, Fachgesellschaft nennen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort, um seine Hauptkritikpunkte an der Dossierbewertung des IQWiG, die in der Stellungnahme auch schon zum Ausdruck gebracht worden sind, hier vorzutragen.

Mir geht es heute in erster Linie darum, dass wir uns grundsätzlich darüber unterhalten, ob es als sachgerecht angesehen wird, dass die Zulassungsstudie PROFILE 1014 in der IQWiG-Nutzenbewertung gänzlich abgelehnt worden ist. In diesem Zusammenhang muss diskutiert werden, inwieweit die Anwendung von Carboplatin in der vorliegenden Studie dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ob hier insbesondere die Patientencharakteristika der Studienpopulation eine Anwendung von Carboplatin rechtfertigen. Und: Wie sieht es mit der Anwendung von Carboplatin in der Versorgungsrealität beim vergleichbaren Patientenkollektiv aus? Und daraus abgeleitet die Frage: Können die Ergebnisse der PROFILE-Studie Aussagen zum Zusatznutzen insgesamt ableitbar machen?

Wir müssen uns dann sicherlich im Verlauf der weiteren Beratungen auch mit der Frage intensiver beschäftigen: Wie ist der Off-Label-Use von Carboplatin? Und wie sind die Einschätzungen, die hierzu in der Vergangenheit abgegeben worden sind, die auch in der Arzneimittelrichtlinie ihren Niederschlag gefunden haben, in der Praxis juristisch zu werten und für die Versorgungsrealität anzusehen? Das ist der springende Punkt, über den wir sprechen sollten. Es gibt sicher viele andere Dinge, aber das sollte im Zentrum stehen. - Herr Leverkus, Sie beginnen, bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich darf noch kurz meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Linken hat Frau Dr. Glastetter Platz genommen. Sie ist in der Medizin verantwortlich für Crizotinib. Herr Dr. Kalanovic ist der Leiter der Medizinischen Onkologie. Rechts

von mir sitzt Frau Gillhaus, sie ist in meinem Team, dem HTA-Team, für das Crizotinib zuständig. Mein Name ist Friedhelm Leverkus, ich bin bei Pfizer für die Nutzenbewertung zuständig.

Wir haben unser Eingangsstatement aufgeteilt. Dr. Kalanovic wird auf die medizinischen Aspekte von Crizotinib eingehen, und ich werde etwas zu den methodischen Aspekten sagen.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Pharma GmbH):

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir in methodische Details einsteigen, möchte ich gern den Blick auf Crizotinib etwas weiten und auch am Beispiel von Crizotinib zeigen, was für positive Effekte für Patienten eine adäquate Nutzenbewertung langfristig bietet.

2016 ist Lungenkrebs nach wie vor eine lebensbedrohliche Erkrankung, die mit starken Symptomverschlechterungen und schlechter Lebensqualität einhergeht. Was hat sich aber gegenüber den letzten zehn Jahren verändert? Das ist, dass es heute Routine ist, den Tumor von Lungenkrebspatienten genetisch zu analysieren. Wenn eine genetische Treibermutation vorliegt, kann man sie mit zielgerichteten Substanzen behandeln. Das war auch Inhalt der Crizotinib-Bewertung, die wir hier 2013 hatten. Dort konnte gezeigt werden - und das wurde in diesem Gremium diskutiert und gewürdigt -, dass Patienten, die auf diese Art therapiert werden, unmittelbare eine Symptomlinderung spüren, ein deutlich höheres Ansprechen hatten als bei der Standardchemotherapie, eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber den Standardtherapiepatienten und eine deutlich längere Zeit hatten, bevor der Tumor wieder zu wachsen begann. Das alles hat zu einem positiven Nutzenbeschluss geführt, und zusammen mit Entwicklungen, die auch Fachgesellschaften vorangetrieben haben - zum Beispiel die Verbesserung der Testsituation -, haben wir heute eine deutlich spürbare Verbesserung der Versorgung für Patienten mit ALK-positivem Carcinom.

Eine weitere Sache, die dieser positive Nutzenbeschluss mit sich brachte, ist, dass es weitere Forscher und Hersteller motiviert hat, Substanzen gegen ALK-Mutationen zu entwickeln. Zwei davon sind international zugelassen, weitere in der Pipeline, sodass wir jetzt ALK-positive Patienten in einer Sequenz von Therapien behandeln können. Die jüngsten Daten zeigen, dass diese Patienten gegenüber ca. einem Jahr Überleben, was sie vor einigen Jahren noch hatten, heute eine vier- bis fünfjährige Lebenserwartung haben. Ich denke, dass alle Anwesenden, die so etwas ermöglicht haben, stolz darauf sein können.

Der Zusammenhang mit dem heutigen Thema ist, dass wir im Prinzip wieder die gleiche Frage haben: Wird ein überkommenes Standard-one-size-fits-all-regime verbessert, und ist patientenrelevant, was in der Studie gezeigt wurde? Im Prinzip haben wir eine ganz ähnliche Ausgangslage wie bei der Second-Line-Bewertung. Das Studiendesign ist wieder eine randomisierte Studie, in der Erstlinie eine sehr kliniknahe Vergleichstherapie. Das Ergebnis ist vom Prinzip und auch von den klinischen Daten her nahezu identisch; das überrascht nicht. Es passiert genau das Gleiche: Die Patienten werden messbar früher von Symptomen befreit. Die Ansprechrate ist hoch. Die Lebensqualität der Patienten verbessert sich. Sie haben eine deutlich längere Zeit, bis ihr Tumor wieder wächst. Das ist der Grund, warum wir denken, dass dieses Präparat in der Summe einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der früheren Standardtherapie hat.

Im Prinzip können wir jetzt gern mit Ihnen über das Ausmaß des Zusatznutzens diskutieren. Da gilt es aber noch eine Hürde zu nehmen, die Prof. Hecken schon erwähnt hat, nämlich ein methodisches Detail. Es ist ein methodisches Detail und kein klinisches Detail, wie ich es verstehe, denn Kliniker haben einen sehr pragmatischen Weg gefunden, wie man eine Standardchemotherapie bei Lungenkrebs einsetzt, und dieser pragmatische Weg spiegelt sich auch in unserer Studie wider. Aber wie ge-

sagt: Es geht um methodische Details, und wenn Sie mir erlauben, Herr Vorsitzender, würde ich deswegen gern direkt an unseren methodischen Experten zurückgeben.

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Danke schön. - Ich darf kurz auf die Historie eingehen. Am 23.10.2012 haben wir die Zulassung für Crizotinib-Zweitlinie bekommen. Wir haben einen G-BA-Beschluss am 02.05.2013 bekommen, in dem ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der hervorragenden Lebensqualitätsdaten konstatiert wurde. Am 23.11.2015 haben wir eine Zulassungserweiterung für die Erstlinie auf Basis einer Phase-III-Studie, der PROFILE 1014, bekommen und der primäre Endpunkt - progressionsfreies Überleben - hat da seine Signifikanz gezeigt.

Wir hatten am 20.02.2015 ein G-BA-Beratungsgespräch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wurde unter anderem eine platinhaltige Kombinationstherapie mit einem Drittgenerations-Zytostatikum als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Zwei Zitate aus der Niederschrift erscheinen uns für die heutige Diskussion sehr wichtig zu sein.

Zitat 1:

Für die Auswertung der entsprechenden Studiendaten können Patienten, die mit Cisplatin und Carboplatin behandelt worden sind, in einer Patientengruppe platinbasierte Kombinationsbehandlung zusammengefasst werden. Das heißt, der Studienarm ist der Arm, der für die Nutzenbewertung auch relevant ist.

Zitat 2:

Die Untersuchung der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin hinsichtlich möglicher Unterschiede scheinen dennoch sachgerecht.

Beides haben wir in unserem Dossier durchgeführt. Wir schließen uns der Auffassung des G-BA an, dass man die beiden Therapien zusammenfassen kann. In nationalen und internationalen Leitlinien werden die beiden Platinkomponenten genannt. Es gab vor kurzem ein systematisches Review von Cochrane. Es hat gezeigt, dass die beiden Komponenten austauschbar oder vergleichbar sind.

Darüber hinaus haben wir uns für die Stellungnahme noch einmal die Versorgungssituation in Deutschland angesehen. Dabei stellte sich heraus, dass der Anteil von Carboplatin- und Cisplatin-Patienten, die in Deutschland behandelt werden, ungefähr 50:50 beträgt. Das ist ein ähnliches Verhältnis, wie wir es in unserer klinischen Studie sehen. Das heißt, unser klinischer Studienarm spiegelt im Prinzip die deutsche Versorgungsrealität wider.

Punkt 2 waren die Einzelvergleiche. Wir haben auch die Einzelvergleiche dargestellt. In einem faktoriellen Modell haben wir uns Carboplatin gegen Cisplatin, haben uns Carboplatin versus Crizotinib und Cisplatin versus Crizotinib angeschaut. Wir sehen bei einigen Parametern leichte Abweichungen, doch im Wesentlichen sind die beiden Gruppen vergleichbar; man bekommt vergleichbare Ergebnisse. Es sind fast identische Zahlen: Carboplatin 6,9 Monate, Cisplatin 6,9 Monate. Ähnlich ist es bei den Lebensqualitätsdaten. Auch hier sehen wir sehr ähnliche Ergebnisse.

Wir haben für die Stellungnahme noch eine Extraanalyse durchgeführt. Wir haben die Gruppen nach den medizinischen Kriterien, die sehr stark mit den Kriterien der Arzneimittelrichtlinie korrespondieren, noch einmal angepasst und kommen auch da zu ähnlichen Ergebnissen. Sensitivitätsanalysen, die wir durchgeführt haben, deuten darauf hin, dass hinreichend sicher und plausibel gezeigt werden kann, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die zulassungskonforme Population übertragen werden können. All die Effektmaße gehen in die gleiche Richtung, liegen auf der gleichen Seite und

haben eine ähnliche Größe. Von daher sind wir überzeugt, dass der Zusatznutzen von Crizotinib für die Gesamtpopulation abgeleitet werden kann. Wir sehen hier einen Zusatznutzen.

Wir haben Lebensqualitätsparameter, den QLQ-C30, in der Studie abgefragt. Wir haben das lungenkrebspezifische Modul LC13 in der Studie gehabt. Es gibt sechs Lebensqualitätsdimensionen, wobei wir alle sechs signifikanten für Crizotinib zeigen können, zumindest in Subgruppen. Wir haben neun Morbiditätsskalen gehabt, und bei sechs dieser Morbiditätsskalen können wir Vorteile von Crizotinib zeigen.

Ähnlich ist es bei den unerwünschten Ereignissen. Auch hier können wir einen Zusatznutzen ableiten, zum Beispiel bei dem UE-Grad 3 oder 4 oder Abbruch wegen UEs. Von daher sind wir davon überzeugt, dass Crizotinib einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Ich darf zusammenfassen: Wir denken, der Studienarm platinbasierte Kombinationsbehandlungen der Studie PROFILE 1014 ist für den Nachweis des Zusatznutzens geeignet. Dies wird durch die Leitlinien, Cochrane Review, Versorgungsanalyse und mehrere Sensitivitätsanalysen gestützt. Somit liegt ein erheblicher bis beträchtlicher Zusatznutzen für Crizotinib vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank für diese Einführung. - Gibt es Fragen? - Frau Dr. Wieseler bitte, dann Frau Müller.

Frau Dr. Wieseler (IQWiG):

Vielen Dank. Das ist eine ganze Reihe von Punkten, die wir diskutieren sollten, um die Daten, die Sie vorgelegt haben, besser zu verstehen.

Ich möchte zunächst auf die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie zurückkommen, wie sie vom G-BA festgelegt wurde. Da wird durchaus unterschieden, in welchen Fällen Cisplatin und Carboplatin eingesetzt werden sollen, was - auch, was die Zulassungen betrifft - mit dem unterschiedlichen Status dieser Präparate zu tun hat. Da wird insbesondere für Carboplatin festgelegt, dass dieses Präparat ausschließlich für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt werden soll. Diese Patientengruppe wird auch in der Anlage zur entsprechenden Richtlinie weiter charakterisiert, und da fing im Grunde das Problem an, das wir mit Ihrer Studie hatten. Wir haben uns die Einschlusskriterien und auch die Charakteristika der Patientenpopulation angeschaut und gesehen: Die Patienten, für die Carboplatin in der Arzneimittelrichtlinie als Therapieoption genannt wird, sind in dieser Studie nicht enthalten. Damit hatten wir dann das Problem, dass die Hälfte Ihrer Patientenpopulation im Grunde genommen die Kriterien für die Anwendung von Carboplatin nicht erfüllt. Nun hätten wir wiederum kein Problem gehabt, wenn Sie uns eine Auswertung hätten vorlegen können, die nach Cisplatin- oder Carboplatinanwendung stratifiziert wäre. Im Dossier lag eine solche Auswertung nicht vor. Darauf, ob sie möglich gewesen wäre, kommen wir vielleicht später noch. Das heißt, wir waren in der Situation, dass wir eine Patientenpopulation haben, für die Carboplatin nach den Richtlinien nicht vorgesehen ist, wobei aber bei etwa der Hälfte der Patienten Carboplatin eingesetzt wurde.

Ich möchte noch einmal auf den Vergleich mit den Patienten in der Versorgung zurückkommen. Dass da auch Cisplatin und Carboplatin im Verhältnis 50:50 eingesetzt wird, löst das Problem eigentlich nicht. In der Versorgung haben Sie die Patientenpopulation so, wie sie eben ist, und da wird dieses Präparat eingesetzt. In Ihrer Studie haben Sie eine selektierte Population, die nicht die Voraussetzungen für eine Carboplatin-Gabe erfüllt. Das heißt, der Vergleich, den Sie ziehen, dass die Studie mit der Verteilung 50:50 den Versorgungsalltag widerspiegelt, ist kein valides Argument.

Sie haben auch nach Status der Begleiterkrankungen ausgewertet, haben also Patienten, die keine Begleiterkrankung haben, getrennt ausgewertet von denen, die Begleiterkrankungen oder Komorbiditäten haben. Wenn ich mir das anschau, stelle ich fest, dass die Ärzte in Deutschland bei Patienten mit Komorbiditäten zu einem sehr hohen Anteil Cisplatin einsetzen. Sie nutzen scheinbar die Gelegenheit, bei diesen Patienten Carboplatin einzusetzen, gar nicht so sehr. Ich weiß nicht, ob das eine Bevorzugung von Cisplatin in dieser Patientenpopulation ausdrückt, die mit Komorbiditäten belastet sind. Vielleicht können die klinischen Experten dazu etwas sagen. Aber einfach die Tatsache, dass die Patienten in der Versorgung in einem Verhältnis von 50:50 Cisplatin und Carboplatin nehmen, trägt als Argument nicht für die Relevanz Ihrer Studie.

Zu der Frage, ob Sie die Effekte von Cisplatin und Carboplatin in Ihrer Studie adäquat untersucht haben: Ehrlich gesagt weiß ich nicht, ob die gleich sind, denn der Vergleich, den Sie vorlegen, ist kein randomisierter Vergleich. Sie unterscheiden in der Komparator-Gruppe die Cisplatin- von den Carboplatin-Patienten. Das ist Ihnen aber in der Crizotinib-Gruppe nicht möglich, weil Sie nicht wissen, nach welchen Kriterien die Ärzte das ausgewählt haben. - Vielleicht so viel zu Beginn; wir werden sicherlich weiter darüber diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Wer möchte? - Herr Wörmann.

Vielleicht könnten Sie noch etwas zu der 50:50-Aufteilung sagen, wenn in der Versorgungsrealität etwa 50:50 eingesetzt wird und Frau Wieseler jetzt sagt, der Studieneinschluss spiegele auf der Basis der dortigen Kriterien nicht die Versorgungsrealität wider.

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Ich glaube, wir denken schon nicht mehr so, dass wir von Cisplatin am Anfang ausgehen. Die Geschichte Carboplatin gegen Cisplatin ist alt. Das haben wir seit 15 Jahren diskutiert. Eine für uns sehr relevante Zwischenanalyse erfolgte 2006; da gab es eine Metaanalyse von fast 3000 Patienten. Da ist Cisplatin gegen Carboplatin verglichen worden, und es kam heraus, dass Cisplatin mehr Remissionen machte; damals lag die Remissionsrate bei 30 % mit Cisplatin und bei 24 % mit Carboplatin. Bei der Überlebenszeit gab es keinen Unterschied. Da kam ein bisschen die Rückmeldung an uns: Cisplatin ist ein bisschen besser als Carboplatin. - Aber verglichen mit den heutigen Daten waren die Remissionsraten niedrig. Das ist später wiederholt worden.

Die Schlussfolgerung heute ist: Wenn wir als Partner eines der neuen Medikamente nehmen - Pemetrexed und nicht mehr die alten Cisplatin-Medikamente -, dann sind die Daten komplett identisch. Unabhängig von Zulassungen - die Kassen machen das aber mit - stellen wir uns die Frage: Hat Cisplatin oder Carboplatin mehr Nebenwirkungen bei den Patienten? Und wir gucken nicht grundsätzlich - da ist Ihre Beobachtung genau richtig - nach der Komorbidität an sich, sondern nach der einzelnen Komorbidität.

Das große Problem mit Carboplatin ist die febrile Neutropenie mit schweren Infektionen, was auch hier in der Studie zu Tage trat, was Fälle betraf, in denen es schwere Komplikationen unter Carboplatin gab. Also Patienten, bei denen eine schwere Infektion zu befürchten ist und die vielleicht schon eine Geschichte haben - schwere chronische Lungenerkrankung, Risiko für Pneumonie -, würden wir Cisplatin geben. Der Betreffende kann als schwere Komorbidität in Ihrer Statistik aufgetaucht sein, und wir würden ihm Cisplatin geben, was erst einmal kontraintuitiv erscheint, aber aus meiner Sicht hat dann der Arzt genau richtig entschieden: Er hat das genommen, was weniger Neutropenien macht, und setzt den Patienten nicht dem Risiko aus. Dann können aber Patienten da sein, die einen

Diabetes mellitus mit einer Neuropathie haben; denen würden wir kein Cisplatin geben. Das ist vielleicht nicht eine sehr schwere Komorbidität, aber eine sehr häufige, gerade bei den Älteren. Patienten, die eine Herzinsuffizienz haben und sehr viel Flüssigkeit brauchen, bekommen auch nicht Cisplatin, auch wenn es keine NYHA-3 oder 4-Herzinsuffizienz ist. Wenn es kein vorgeschädigter Patient ist, würden wir eher Carboplatin geben.

Das heißt, wir gehen im Moment sehr differenziert vor, sagen, es ist medizinisch korrekt, Cisplatin oder Carboplatin einzusetzen, und: Du sollst das geben, was dem Patienten weniger Nebenwirkungen macht. So sind auch unsere Leitlinien zurzeit formuliert, unabhängig von den Arzneimittelrichtlinien. So empfehlen wir das den Ärzten, und da sind wir unter allen Fachgesellschaften auch kongruent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Bitte schön, Herr Grohé.

Herr Prof. Grohé (AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft):

Ich möchte Herrn Wörmanns Anmerkungen ergänzen. Wir leben momentan in der Situation, dass die Patienten mit palliativen Lungenkarzinomen deutlich an Alter zunehmen. Das durchschnittliche Alter ist jetzt Anfang 70, vor zehn Jahren waren es noch 64 Jahre. Wir sehen mehr Komorbiditäten. Wir sehen natürlich auch bei der Subgruppe ALK-translozierten Patienten, dass die Kontrollierbarkeit der Erkrankung nur erzielt werden kann, indem wir die Kombination der verschiedenen therapeutischen Optionen optimal in der Sequenz nutzen.

Ich denke, dass die platinhaltige Dublette der Drittgeneration das adäquate Vergleichskollektiv ist. Aber wir sehen vor allen Dingen - und so sind die Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften -, dass die Sequenz, wie man das einsetzt, die zentrale Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten verbessert, und da lautet die Empfehlung der Experten heutzutage: Man startet mit einem entsprechenden spezifischen Medikament, in dem Fall mit einem Medikament, das zielgerichtet arbeitet, um die Lebensqualität der Patienten lange zu erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Frau Müller, Frau Grell.

Frau Dr. Müller (KBV):

Ein großer Teil meiner Fragen zu Cisplatin versus Carboplatin wurde sozusagen schon proaktiv beantwortet. Sie haben erläutert, anhand welcher Kriterien Sie entscheiden, und dass Sie das Risiko vorher ärztlich abschätzen. Sie haben also nicht nur bestimmte Parameter, die man messen kann, sondern schätzen auch einfach das Risiko in dieser ganz bestimmten Konstellation ab, wo unterschiedliche Komponenten dazukommen - wenn ich das richtig verstanden habe, sonst korrigieren Sie mich bitte.

Die zweite Frage haben Sie auch schon kurz angerissen, aber um es noch einmal bestätigt zu bekommen: Der Off-Label-Beschluss, auf den ja bei der Bestimmung der ZVT abgehoben wurde, liegt fast zehn Jahre zurück. Sie haben schon gesagt, dass die Diskussion alt ist, dass sich das inzwischen geändert hat. Können Sie kurz zusammenfassen - Frage an die Fachgesellschaften oder medizinischen Experten -, wie sich in diesen zehn Jahren die Evidenzlage verändert hat? Auf das Cochrane Review wurde schon hingewiesen. Sie haben, Herr Wörmann, gerade gesagt, dass damals aufgrund der Remissionsrate im Gespräch war, dass Cisplatin möglicherweise besser wirkt.

Noch einmal zur Bestätigung: Ist es wirklich so, dass zu diesem Zeitpunkt der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis so war - nach den Kriterien, die man damals angelegt hat, in den Kombinationen, die man damals betrachten konnte -, dass Cisplatin eher überlegen ist, sodass dieser Algorithmus „Cisplatin ist nicht geeignet, also dann Carboplatin“ nachvollziehbar ist, die Situation jetzt aber eine andere ist. Ich bitte noch einmal um kurze Darstellung, wie sich das in den zehn Jahren verändert hat, denn wir müssen ja damit umgehen.

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Der Unterschied damals war, dass es das Pemetrexed als wahrscheinlich hochwirksames neueres Kombinationspräparat nicht gab - damals gab es Gemcitabin, Vinorelbin oder andere Partner - und da - das ist ja eigentlich das Argument, dass Sie als G-BA gar nicht bringen dürften - die Remissionsrate besser, aber nicht PFS und auch nicht overall survival ist. Trotzdem: Unter diesen Patienten sind viele, die schon davon profitieren, kurzfristig eine bessere Remission zu haben. Deswegen war es damals schon relevant, ein Präparat zu haben, das vielleicht schnell in der Remission wirkt - auch wenn man nicht länger lebt -, aber man dann weniger Luftnot und Schmerzen hat. Trotzdem: Das Gesamtniveau der Remissionsraten war deutlich niedriger, als wir es heute mit Pemetrexed haben. Noch dazu herrschte damals eine andere Situation.

Zu Ihrer ersten Frage: Ja, wir setzen uns wirklich heute hin und denken: Eigentlich haben wir zwei wirksame, aber ganz unterschiedliche Platinderivate in der Hand, bei denen wir davon ausgehen, dass sie in etwa dasselbe Ergebnis haben, und das sagen die aktuellen Metaanalysen zusammen mit Pemetrexed. Da setzen wir uns wirklich hin und sagen: Jetzt geht es nicht nach Wirksamkeiten, sondern nach Nebenwirkungen. Da spricht der Patient ein erhebliches Wort mit, sagt zum Beispiel auch, dass Cisplatin deutlich mehr Nebenwirkungen macht, aber anders als Carboplatin wirklich das hohe Risiko der Neutropenien hat, auch mit Sterblichkeit verbunden. Also wird man mit dem Patienten auch diskutieren: Was nimmst du in Kauf? Da kann etwa 50:50 herauskommen. Ich hätte 40:60 geschätzt, aber 50:50 ist offensichtlich realitätsentsprechend.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Herr Wörmann, zu Ihren Ausführungen gibt es auch die FRAME-Untersuchungen in europäischen Praxen, und die haben auch gezeigt, dass die Patienten unter Carboplatin eher älter sind, höhere Komorbidität haben, sodass man dann auch ein unterschiedliches overall survival in den beiden Gruppen hat, weil die sich im Baseline trotz gleichen ECOCs unterscheiden, und zwar laut dieser Untersuchung im overall survival von 11,5 zu 9 Monaten. Es ist zwar keine prospektive randomisierte Studie, aber wir fragen uns ja hier: Ist die Wahl des Arztes zwischen Cisplatin und Carboplatin ein Einflussfaktor auf das overall survival und andere Outcome-Parameter? Und nach der FRAME-Untersuchung müsste man eindeutig feststellen, dass das einen Einfluss hat. Wenn man dann die Patienten matcht, sind sie zwar wieder Cis- und Carbo-gleich, aber das war ja hier nicht der Fall; es wurde ja nicht randomisiert. Man hätte das Problem umgehen können, indem man eine Randomisierung macht - Cisplatin und Carboplatin jeweils gegen Crizotinib -, aber hier wurde ja gewählt, und da sehe ich das Problem, dass eine Verzerrung auftreten könnte.

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Zum einen glaube ich nicht mehr, dass die FRAME-Daten für Deutschland komplett stimmen. Was Frau Wieseler eben zitiert hat, dass wir durchaus eine höhere Komorbidität bei Cisplatin bekommen, kann ich durchaus nachvollziehen, dass es so ist. Es geht nicht nach Komorbidität an sich, sondern wir gucken uns sehr genau an: Was sind das für Komorbiditäten? Herzinsuffizienz-Patienten sind e-

her nicht Cisplatin-geeignet, und andere -mit Pneumonie, COPD-Vorgeschichte - vielleicht eher Carboplatin-ungeeignet. Deswegen mag ich nicht in diesen Schubladen denken. Wenn ich die Raten aus dieser Studie richtig verstanden habe, gab es diesen Unterschied zwischen den Armen nicht, was den Carboplatin- und den Cisplatin-Arm angeht.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Das wissen wir nicht. Zu den Patienten mit COPD und kardiovaskulären Grunderkrankungen, die ja ein schlechteres overall survival haben - eine Korrelation dazu beim Lungenkarzinom -, haben wir keine Baseline-Daten. Die waren in der Studie nicht ausgeschlossen - das ist an und für sich positiv, weil das Real-Life-Daten sind -, aber es gibt keine Baseline-Vergleiche dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Leverkus, bitte.

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Ich möchte noch darauf hinweisen: Diese Studie ist initiiert worden, bevor AMNOG durchgeführt worden ist. Die Frage nach den einzelnen Komponenten, die man hätte randomisierten können, hat sich nicht gestellt, weil diese Frage damals niemanden interessiert hat.

Wenn wir uns die Daten, die wir jetzt haben, anschauen, entdecken wir bezüglich der Baseline-Faktoren keine Unterschiede. Wir haben einmal versucht, verschiedene Komorbiditäten zu identifizieren, die ein unterschiedliches Verhalten, eine unterschiedliche Zuordnung ermöglichen können. Das haben wir nicht gefunden. Aber wir haben die Befürchtung ernstgenommen und versucht, die Baseline-Komorbiditäten, die mit der Arzneimittelrichtlinie in Verbindung stehen, nach epidemiologischen Methoden zu matchen und die Cisplatin-Gruppe und die Crizotinib-Gruppe gleichzumachen, die Randverteilung gleichzumachen. Auch hier zeigt sich - wir haben die Lebensqualitätsanalysen noch einmal betrachtet -, dass es irgendwo zu dem gleichen Ergebnis führt. Von daher ist da irgendein Bias unwahrscheinlich, ist im Prinzip nicht zu sehen.

Auch wenn wir uns die Einzelvergleiche Carboplatin gegen Cisplatin ansehen, stellen wir den gleichen Effekt fest. Wenn Sie sich die Konfidenzen ansehen, stellen Sie fest, dass die bis auf ein oder zwei Ausnahmen im Prinzip gleich sind. Das bedeutet entweder, die Gruppen sind halt gleich; ich kann es so nehmen wie im randomisierten Vergleich - Punkt 1. Oder - Punkt 2 - es führt zu dem gleichen Behandlungsergebnis.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Aber Tatsache ist, dass es nicht randomisiert ist, sondern dass Sie „von rückwärts“ ausgehen. Sie gucken, ob die Ergebnisse gleich sind, und wenn die Ergebnisse gleich sind, sagen Sie: Das sind gleiche Gruppen. - Das ist aber natürlich nicht das, was wir prospektiv eigentlich machen wollen.

Aber ich wollte zu etwas anderem kommen. Herr Wörmann, Sie hatten Pemetrexed angesprochen. Hier ist ja Pemetrexed nicht als maintenance gegeben worden. Wie sehen Sie das?

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Da streiten wir uns. Wir haben uns in unserer Leitlinie zurückhaltend ausgedrückt. Wir wissen, dass es Daten zu Pemetrexed gibt, die einen leichten Vorteil auch im progressionsfreien Überleben belegen. Wir wissen aber auch, dass außer Ärzten die meisten Patienten nicht gern im Krankenhaus oder in der Praxis sind. Also wir tun uns schwer, Pemetrexed schon als Standard zu akzeptieren, und wür-

den nicht erwarten, dass das standardmäßig gegeben werden muss. Das entspricht auch der Real-Life-Versorgung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Ja. - Nun erhält Frau Müller das Wort, dann Herrn Rasch.

Frau Dr. Müller (KBV):

Ich wollte zu einem anderen Punkt sprechen, und zwar zur Pro-Value-Population. - Gibt es noch Fragen zu der vorigen Thematik? Dann würde ich das zurückstellen, damit wir nicht hin- und herspringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Dann würde ich zunächst Herrn Rasch das Wort geben, der sich zu dem Thema gemeldet hatte. Bitte, Herr Rasch. Dann erhält Frau Wieseler das Wort.

Herr Dr. Rasch (Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.):

Vielleicht gehen meine Anmerkungen sogar in dieselbe Richtung wie Ihre, Frau Müller.

Die Problematik, dass in einer randomisiert kontrollierten Studie im Kontrollarm in einer Teilpopulation rein formal die Vergleichstherapie nicht ganz zulassungskonform oder hier besser gesagt nicht ganz im Sinne der Off-Label-Richtlinie umgesetzt wurde, haben wir nicht zum ersten Mal; das hat es auch früher schon gegeben. Das macht die Analyse schwierig, weil sich ein bereinigter randomisierter Vergleich eben schwierig gestaltet oder besser gesagt: nicht gestaltet. Nichtsdestotrotz hat es hier durchaus schon Fälle gegeben, wo auch das IQWiG und auch der G-BA dann die gesamte Studie zur Analyse herangezogen haben, mit dem Verweis, dass die Ergebnisse der korrekt umgesetzten Teilpopulation und der Gesamtpopulation sich eben nicht unterscheiden und deswegen die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die korrekt umgesetzte zu übertragen sind, und so sind auch beide Ergebnisse entsprechend zu übertragen. Der Hersteller hat das ja auch im Dossier untersucht. Das IQWiG hat sich das nicht angeschaut. Wir wissen nicht, warum. Es wäre ohnehin interessant zu erfahren, warum man je nach Verfahren unterschiedliche Methoden anwendet. Aber unabhängig davon sehen wir angesichts der Ausführungen des Herstellers durchaus die Situation als gegeben, dass die gesamte Studie heranzuziehen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke für diese Anmerkung. - Frau Wieseler, jetzt Ihre Fragen.

Frau Dr. Wieseler (IQWiG):

Ich kann Herrn Rasch bezüglich seiner Frage weiterhelfen, warum wir dieses sogenannte faktorielle Modell nicht betrachtet haben. Das ist übrigens ein Begriff, den wir in der biometrischen Literatur nicht gefunden haben. Der Hersteller hat die Daten zu dieser Auswertung nicht in Modul 4, sondern lediglich in Modul 5 vorgelegt, und da die AM-NutzenV verlangt, dass alle Daten, die in die Bewertung eingehen, auch zur Veröffentlichung in Modul 4 präsentiert werden, haben wir es für sachgerecht gehalten, das nicht anzuschauen.

Darüber hinaus haben wir, wie ich schon ausgeführt habe, unsere Zweifel an dieser Auswertung, weil es sich um nicht randomisierte Vergleiche handelt. Da kann ich auch gleich zu dem Punkt kommen: Was ist der Unterschied in dieser Situation im Vergleich zu den Situationen, die Sie beschrieben ha-

ben, Herr Rasch, wo wir durchaus Studien herangezogen haben, wenn auch Teile der Komparator-Gruppe nicht gemäß der Zulassung waren?

Zum einen haben wir da eine Grenze, wo wir sagen: Das sind jetzt nicht so viele Patienten, dass dieses Ergebnis komplett infrage zu stellen ist, die wir bei 20 % anlegen. In dieser Studie - das wurde schon diskutiert - ist die Hälfte der Patienten nicht mit Carboplatin gemäß dieser Vorgaben der ZVT des G-BA behandelt worden. Wir können auch nicht untersuchen, ob das einen Einfluss hat, weil uns eben keine randomisierten Vergleiche vorliegen. Das, was wir hier sehen, alle Vergleiche, die in diesem sogenannten faktoriellen Modell vorgestellt werden, sind nicht randomisierte Vergleiche, und es ist aus meiner Sicht unklar, ob bei einem randomisierten Vergleich das Gleiche herauskäme.

Herr Leverkus, es gibt durchaus schon einige Effekte, wo Sie Unterschiede zwischen Carboplatin und Cisplatin haben, also was die Signifikanz angeht oder wo auch die Effektschätzer auf unterschiedlichen Seiten des Nulleffekts liegen. Ich will das nicht überbewerten, weil ich nicht genau weiß, wie die wahren Effekte von Carboplatin und Cisplatin sind, da dieser Vergleich nicht randomisiert ist.

Sie haben eben Ihre Sensitivitätsanalysen angesprochen, mit denen Sie versucht haben, einen Einfluss der Faktoren zu prüfen. Dabei hat sich immer wieder herausgestellt, dass das Studienzentrum einen großen Einfluss hat. Aus der Stellungnahme ist auch klar geworden, dass es eine Reihe von Studienzentren gab, in denen ausschließlich Carboplatin eingesetzt wurde, insbesondere in den USA. Deshalb meine Frage: Haben Sie die Effektmodifikation durch Zentrum untersucht bzw. haben Sie eine Analyse gemacht, in der Sie diese Zentren, in denen ausschließlich Carboplatin eingesetzt wurde, herausgenommen haben? Dann hätten Sie gegebenenfalls einen randomisierten Vergleich versus Cisplatin in den verbleibenden Zentren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Leverkus, bitte.

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Zum einen möchte ich darauf hinweisen: Wir haben ja ein Anschreiben bekommen, dass, wenn wir nicht widersprechen, bewertungsrelevante Teile aus dem Modul 5 übernommen werden. Wir haben auf dieses Schreiben geantwortet, dass wir nicht nur nicht widersprechen, sondern auffordern, dass Sie, wenn irgendetwas bewertungsrelevant ist, das gern ins Modul 4 nehmen sollen. - Punkt 1.

Punkt 2, faktorielles Modell: Wir haben in den Modellen, die wir gerechnet haben, die einzelnen Gruppen betrachtet. Das ist im Prinzip nichts Verwerfliches; man lernt im 2. Semester Statistik, wie solche Modelle aufgebaut sind. Das ist also nichts Exotisches, sondern etwas ganz Normales.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Wobei zwischen „verwerflich“ und „exotisch“ ein Unterschied ist; da sind wir uns einig. Dass Sie uns nichts Verwerfliches vorlegen, haben wir unterstellt. Exotisch kommt schon öfter vor. - Bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Exotisch ist es auch nicht, es ist etwas ganz Normales. Man hat diese eine Gruppe. Diese randomisierte Gruppe hat man getrennt betrachtet nach den einzelnen Komponenten und dann die Effekte dafür betrachtet. Vollkommen richtig, Frau Wieseler, es gibt einige Effektschätzer, wo der Effekt auf der einen Seite liegt. Jetzt muss man sich sicherlich noch einmal im Detail genau angucken, was das bedeutet, wie das zu werten, wie das zu interpretieren ist. Bei der Großzahl der Effektschätzer finden wir, dass die im Prinzip nicht in die gleiche Richtung gehen: PFS, Lebensqualität - das geht im Prinzip

alles in die gleiche Richtung. Dann ist natürlich klar: Das ist ein nicht randomisierter Vergleich. Aber wenn es so wäre, dass der Arzt letztlich die Entscheidung darüber trifft, was in der Behandlung passiert - nehmen einmal an, das wäre jetzt eine Titrationsstudie -, wäre ich voll bei Ihnen und würde sagen: Gut, wenn der Arzt aufgrund der Behandlungsergebnisse seine Behandlung noch einmal umswitcht, ist es nicht auszuwerten. Aber wir reden hier ja im Prinzip um Baseline-Sachen, über Baseline-Kriterien, nach denen entschieden wird. Die gesamten Subgruppen-Analysen, die wir durchführen, sind ja, wenn keine stratifizierte Randomisierung in der Subgruppe stattgefunden hat, in der Subgruppe auch so ein Merkmal, weil es im Prinzip nicht randomisiert ist.

Wir haben uns angeschaut, welche Kriterien eine Rolle spielen. Dann haben wir alle möglichen Kriterien - Morbiditätskriterien, die uns vorher bekannt waren - noch einmal zu adjustieren versucht und haben dann auch keine Unterschiede gefunden. Wenn es unterschiedliche Effekte gibt, ist auch festzustellen, wie groß sie letztlich sein müssen. Wir sehen, wenn wir uns die Daten anschauen: Pemetrexed versus Crizotinib versus die Einzelkomponenten - liegt in der gleichen Richtung, die Einzelkomponenten sind sehr ähnlich. Da wüsste ich auch nicht, woher die Effekte kommen sollten, Frau Wieseler. Die Komorbidität haben wir untersucht. Wir haben die Effektmodifikation. Alter ist als Subgruppeneffekt untersucht worden. Wenn das ein Effekt wäre, wäre das hier auch angeschlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Frau Müller, eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller (KBV):

Ich wollte eigentlich weitergehen, habe aber auch eine Nachfrage, wenn ich darf.

Wir haben schon kurz gehört: Der Cochrane Review zeigt eine Gleichwertigkeit bezüglich des Gesamtüberlebens. Das ist eigentlich das Entscheidende. Alles Weitere - Endpunkte usw. -, da frage ich einmal, wie Sie das sehen. Da würde man, wenn man patientenindividuell anfängt bei Vorerkrankungen, bei Präferenzen, bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Infektionen haben, natürlich erwarten, dass es da Unterschiede in den Gruppen gibt. Ich frage einmal, wie Sie das sehen. Das Entscheidende wäre eine Wirksamkeit, die vergleichbar ist. Sie haben jetzt darzustellen versucht, dass es insgesamt - sozusagen in allen Bereichen - vergleichbar wäre. Aber das ist ja vielleicht gar nicht das Relevante. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Wir haben die Komorbiditäten nach MedRA kodiert untersucht, haben sie verglichen. Wir konnten im Prinzip keine Unterschiede feststellen. Wir haben es so gemacht, dass wir die Komorbiditäts-Verteilung der Cisplatin-Gruppe in die Crizotinib-Gruppe mit hineingenommen haben, dass sie also von den Randverteilungen der Komorbiditäten nach MedRA kodiert ähnlich sind, und haben dann diese Analyse noch einmal fahren lassen. Hier kommen wir zu dem gleichen Ergebnis, als wenn wir das nicht täten. Von daher gehen wir davon aus, dass das keinen Einfluss auf die Effektschätzer hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Frau Müller, eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller (KBV):

Keine richtige Nachfrage; ich wollte nur zum Ausdruck bringen, dass das overall survival das Entscheidende ist. Wir hatten es jetzt so verstanden, dass eine individuelle Entscheidung getroffen wird,

und dann gibt es möglicherweise Unterschiede. Vielleicht lässt sich das über Komorbiditäten erfassen, vielleicht auch nicht systematisch. Es gibt sicherlich auch andere Gründe, aus denen Patienten davor Bedenken haben.

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Inwiefern gehen Sie denn davon aus, dass, wenn Sie zwei unterschiedliche Gruppen haben, das Crizotinib in diesen beiden Gruppen auch unterschiedlich wirkt? Denn selbst, wenn Sie zwei unterschiedliche Gruppen hätten, müsste Crizotinib dort unterschiedlich wirken. Dass der Vergleich nicht stimmt, glaube ich nicht. Die klassischen ECOG-Kriterien und auch Alter-Kriterien werden ja innerhalb der Effektmodifikation untersucht. Wenn da etwas wäre, würde das angezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Wir beenden das Examen. - Frau Grell erhält das Wort.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Wir fragen uns, ob die Effektgröße eine andere ist. Und man muss ja auch sagen: Natürlich denke ich, dass Prof. Grohé und Prof. Wörmann die Situation für Deutschland festgestellt haben. Aber es war keine nur-deutsche Studie, und deshalb muss man FRAME auch ernst nehmen. Die damalige Off-Label-Expertengruppe hat gesagt, es gibt keine Daten, die Überlegenheit, und keine Daten, die Unterlegenheit zeigen. Und man muss natürlich sagen, es gibt nur eine einzige Studie, die auf Nicht-Unterlegenheit getestet hat. Wir sind ja in einer anderen Situation; hier müsste getestet werden, ob Carboplatin unterlegen ist, und dazu gibt es eine Studie. Die Metaanalyse, die Ihren Leitlinien zugrunde liegt, ist etwas älter. Ich stelle fest, es gibt nur neue Studien, die gegenüber dem Cochrane aufgenommen sind, und da muss man sich sehr fragen, ob die Cisplatin-Dosis eigentlich die adäquate war mit Gemcitabin und mehrere mit Paclitaxel. Zu Pemetrexed gibt es keine einzige Studie, die in den neueren Cochrane eingeschlossen worden wäre. Also habe ich das so verstanden - Sie müssten mich korrigieren, Prof. Grohé und Prof. Wörmann -, dass Sie jetzt eigentlich gesagt haben, wegen des längeren overall survivals in der Kombination mit Pemetrexed gucken Sie gar nicht mehr auf die Remission; das ist für Sie kein relevanter Parameter mehr, sondern nur noch das overall survival.

Herr Prof. Grohé (AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft):

Ein ganz wichtiger Kommentar ist ja, dass wir sehen, dass die Wirksamkeit einer platinhaltigen Dabette bei einem Patientengut, was bisher einen Median, eine Überlebenszeit von zwölf Monaten beim Adenokarzinom hatte, in dieser Subgruppe ganz anders ist. Und wir erheben heutzutage standardisiert primär vor Einleitung der ärztlichen Therapie einen Komorbiditätsscore. Davon machen wir abhängig, ob ein Patient Cis- oder Carboplatin bekommt. Aber bei allen Patienten, die vorab getestet werden, würden wir immer so schnell wie möglich eine entsprechende zielgerichtete Therapie einleiten wollen, wenn wir denn wissen, dass der Patient positiv ist, unabhängig von der Kenntnislage, dass Carboplatin, Cisplatin bei den Patienten unterschiedliche Profile bedienen.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Ich glaube, das war ein Missverständnis. In dem neueren Cochrane - die Dosisfrage blenden wir jetzt einmal aus - gibt es keine neueren Studien gegenüber der älteren Metaanalyse Cisplatin - Pemetrex gegen Carboplatin - Pemetrex, sondern es gibt dort mehrere Studien in der Kombination zu Paclitaxel

und Gemcitabin; davon ist ein Teil auch in China gelaufen. Aber die Frage war: Warum gehen Sie nach dieser neuen Metaanalyse jetzt von der Remission weg?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Wörmann.

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Wir gehen nicht komplett von der Remission weg. Wenn wir über die jetzigen Studien reden, lag die Remissionsrate bei der Chemotherapie bei 45 %. Damals waren es 25 oder 30 % gewesen. Das macht schon einen Unterschied und bedeutet kurzfristig eine Erleichterung für Patienten. Letztlich geht es um overall survival, wenn wir die Patienten aufklären. Aber die Remissionsrate völlig rauslassen? - Nein. Wir möchten schon noch ein paar Wochen auch eine gute Remission haben.

Ein Nebenkomentar, damit das nicht verloren geht: Es wurde über Subgruppen und Effekte geredet. Es war auch schon einmal ein Vorschlag vonseiten von Pfizer, dass Patienten über 65 einen erheblichen Zusatznutzen haben sollten und die jüngeren den nicht haben sollten. Das finden wir schon eine schwierige, aber diskussionswürdige Subgruppenanalyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler (IQWiG):

Ich möchte noch einmal auf meine Frage zu dem Einfluss der Studienzentren und der Tatsache zurückkommen, dass es eine Reihe von Studienzentren gibt, die ausschließlich Carboplatin eingesetzt haben. Also haben Sie Zentreffekte untersucht. Wäre das nicht eine Möglichkeit, zu einem randomisierten Vergleich zu kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Wer macht das? - Herr Wörmann.

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Es gab natürlich auch Zentren, die nur Cis gegeben haben. Es gibt zwei Dinge, wie man es denken kann. Einmal kann man eine Mendelsche Randomisierung sehen. Das heißt, die Zentren haben eine gewisse Präferenz für irgendetwas. Es gibt einige in den USA, die immer Cis machen, und andere, die machen immer etwas anderes. Das ist eine Möglichkeit. Das Problem ist dabei, dass die Anzahl der Patienten relativ gering ist, die dann in dieser Analyse nur bleiben würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Das verstehe ich nicht. Frau Wieseler, verstehen Sie es?

Frau Dr. Wieseler (IQWiG):

So gering ist die, glaube ich, nicht. Es ist richtig, dass Sie sagen: Es gibt auch Zentren, die ausschließlich Cis eingesetzt haben. Das wären dann für uns die, die entsprechend ihrer Einschlusskriterien den Vorgaben der ZVT des G-BA entsprechen. Das wäre also auch eine Auswertungsoption für einen randomisierten Vergleich. Sie schreiben hier: In der Komparatorgruppe sind das 74 Patienten. - Das ist nicht so wenig, insbesondere, wenn Sie von großen Effekten ausgehen. Da wüssten wir gern

halt, dass das, was wir da sehen, nicht durch irgendetwas, was wir nicht verstehen, verzerrt ist. Da würde einfach der generelle Vorteil der Randomisierung greifen. Ich weiß nicht, ob in der Studie Zentrum als Faktor untersucht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Leverkus erklärt jetzt ohne Mikrofon, dass es nicht untersucht wurde.

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Da wurde halt nicht gemacht. Es gibt auch viele dieser kleinen Zentren. Aber das ist sicher eine Anregung, die wir mit nach Hause nehmen und uns noch einmal anschauen. Wir würden Ihnen das gegebenenfalls noch einmal zukommen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Frau Müller.

Frau Dr. Müller (KBV):

Ich habe eine Frage dazu unter der Annahme, dass praktisch alle Patienten, die in der Studie waren, aufgrund der Einschlusskriterien nicht für Carboplatin infrage gekommen wären; das ist ja sozusagen das Konstrukt, das dahintersteht. Wenn Crizotinib in der first-line eingesetzt wird - lautet meine Frage an die Fachgesellschaften -, was ersetzt es dann? Ersetzt es nur Cisplatin, oder ersetzt es Cis- und Carboplatin, denn das ist ja eigentlich das, was wir noch wissen wollen, wenn es dann eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Wörmann.

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Es darf nicht aus den Augen verloren werden: Wir reden hier über 75 % Remissionsrate. Das ist unglaublich. Wir hätten vor über zehn Jahren nicht gedacht, dass so etwas möglich ist. Beim Lungenkarzinom ist das nicht einmal in Einzelfällen beobachtet worden. Also es ersetzt die Chemotherapie. Wir fangen mit Crizotinib ab. Wir machen zurzeit Ceritinib second-line, wenn Resistenzen auftauchen. Im Durchschnitt nach einem bis anderthalb Jahren gibt es Resistenzen; inzwischen wissen wir relativ gut, welche Resistenzen. Sie werden sich in absehbarer Zeit mit einem Nachfolger beschäftigen müssen: Alectinib - das ist bereits in Japan zugelassen und scheint eine extrem hohe Affinität zu haben. Beide haben den großen Vorteil, dass sie Hirnmetastasen entdecken. Da haben wir jetzt gelernt, dass die Patienten mit einem ALK-positiven Lungenkarzinom, die so lange leben, ein hohes Risiko für Hirnmetastasen haben. Das hätten sie wahrscheinlich immer schon gehabt, aber sie haben nicht so lange gelebt, um das zu erleben. Also: Es ersetzt die komplette Chemotherapie.

Ich muss auch deutlich sagen: Wenn wir eine Studie hätten, die nur gegen Carboplatin getestet hätte, hätte ich mir fast Sorgen gemacht, dass Crizotinib nicht ganz so gut ausgesehen hätte, und zwar wahrscheinlich die Überlebensrate betreffend. Aber man hätte deutlich weniger Unterschied in der Lebensqualität, weil Cisplatin schlechter verträglich ist. Also wahrscheinlich hätten Sie in einer reinen Cisplatin-Studie einen erheblichen Zusatznutzen zuerkennen müssen, weil die Lebensqualität so dramatisch besser ist. Bei Carboplatin hätte das nicht so ausgesehen. Aber das ist eine Botschaft - Herr Grohé hat das eben so höflich gesagt -, die wir gar nicht überkommen lassen wollen, dass Carboplatin und Pemetrexed eine Alternative sind. Bei den exzellenten Remissions- und Überlebensraten

ist für uns in allen Leitlinien jetzt klar: Es geht mit Crizotinib los, dann kommt Ceritinib und third-line ist die Chemotherapie-Möglichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler (IQWiG):

Herr Wörmann, direkt dazu: Wenn wir auf diese Analysen schauen, sehen wir tatsächlich genau das. Wir sehen schon Unterschiede in diesen nicht randomisierten Vergleichen, was Carboplatin und Cisplatin angeht, was die einzelne Lebensqualitätsparameter und unerwünschte Ereignisse angeht. Und das ist für uns das Problem, denn wir wollen ja nicht nur eine Ja-oder-Nein-Entscheidung treffen, sondern wollen auch das Ausmaß dieses Zusatznutzens beschreiben. Deshalb ist für uns diese Mischung, die wir dann sehr schwer interpretieren können, einfach ein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Wörmann, dann Frau Grell.

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

In diesem Fall sind wir ein bisschen anders gepolt. Wir freuen uns, dass eine Reallife-Studie, also eine relativ nah an der Realität angesiedelte Studie stattgefunden hat, wo Cis- und Carboplatin eingesetzt wurden. Rhetorisch kann ich das verstehen: Klinisch finden wir das eine angenehme Studie, weil wir damit für Empfehlungen gut umgehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Ich habe noch eine Frage zu den Crossover-Patienten. Das wurde auch im Stellungnahmeverfahren thematisiert, und ich habe das auch nicht verstanden. Es sind 109 Patienten zu Crizotinib übergewechselt. Wenn man sich den Flowchart auf Seite 25 des EPAs aufguckt, stellt man fest, dass aber nur 25 im Platinarm einen Progress aufweisen. Ich würde also erwarten, dass 25 überwechseln. Sie stellen den Abbruch aus der Studie dar, aber nicht den Abbruch der Therapie. Irgendwie passen die Zahlen überhaupt nicht zusammen, weder Ihre mit dem Studienabbruch - das ist ja etwas ganz anderes, es geht ja um den Abbruch der Therapie. Warum wechseln also bei so wenig Progress und Relapse so viele aus dem Platin-Arm in den Crizotinib-Arm?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Wer kann das beantworten?

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Das können wir leider nicht beantworten.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Da ist es doch ganz wichtig, dass wir die Daten auch bezüglich overall survival ausgewertet bekommen. Es muss doch einen Grund geben, weshalb die Patienten zu Crizotinib übergewechselt haben.

Der Grund ist in der Regel, dass ich einen Progress und Relapse meiner Erkrankung habe. Das sind aber gemäß EPAR im Flowchart ganz wenige Patienten, ist nicht einmal ein Viertel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Wörmann macht einen Erklärungsversuch.

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Das ist nicht mein Job. Aber 55 % waren Non-Responder im Chemotherapie-Arm. Die dürften geswicht haben.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Also wenn Stable Disease jetzt ein Grund ist zu switchen?

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Symptomatisch ja.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Das ist aber nicht niedergelegt.

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Gut. Aber dadurch ist die Zahl viel höher. 55 % hatten nicht angesprochen.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Sie haben aber die Frage gestellt, Herr Wörmann, als DGHO auch. Ihnen ist das auch aufgefallen, dass die Zahlen nicht dargestellt sind?

Herr Dr. Wörmann (DGHO):

Ja, gut. Es ist auch nicht meine Aufgabe. - Aber die Gruppe ist größer als die derer, die nur Progress haben, weil die anderen mit hineingerechnet werden.

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Der Flowchart war für uns auch nicht nachvollziehbar.

Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):

Das müssen wir im Nachgang klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Frau Müller zur Überbrückung. In der Zwischenzeit haben wir das Chart angeguckt.

Frau Dr. Müller (KBV):

Ich möchte eine Frage stellen, die ich vorhin schon angesprochen hatte. Das ist auch wichtig: Wir haben im Zusammenhang mit dem gerade diskutierten hohen Crossover-Anteil von 70 % keinen overall survival. Ein Vorteil konnte nicht gezeigt werden, weil fast alle Patienten Crizotinib bekommen. Wir haben PFS-Vorteil, und wir haben - dazu habe ich eine Frage - einen Morbiditäts- und Lebensquali-

tätsvorteil, ich sage es einmal vorsichtig, weil es ja noch nicht bewertet ist. Wir haben eigentlich keine bewerteten Daten. Da ist meine Frage an den pU noch einmal zu dieser Pro-Evalue-Population: Sie haben ja eine Population zur Bewertung der Lebensqualitätsdaten und auch der Morbiditätsdaten herangezogen, wobei Sie nicht alle Patienten genommen haben, die randomisiert sind, sondern alle, die einen Baseline-Wert zu dem entsprechenden Parameter haben und mindestens eine weitere Beurteilung hatten. Das ist ein Vorgehen, das ich in dieser Art und Weise nicht kenne. Warum haben Sie dieses Vorgehen gewählt? Wir hatten vorher ein Worst-case-Szenario genommen, bei dem wir zum Beispiel davon ausgehen, dass diese Patienten keine Vorteile bei der Lebensqualität haben. Die Daten werden für uns wichtig werden. Deshalb wäre es gut, wenn das noch einmal klargestellt würde.

Sagen Sie uns bitte auch zu Folgendem noch etwas. Ich habe es nachgerechnet. Die Zahlen sind ja nicht so sehr unterschiedlich. Ich glaube, in dem einen Arm sind es acht Patienten weniger als die FAS, und in dem anderen sind es sechs Patienten, also im Chemotherapie-Arm acht und im Crizotinib-Arm sechs. Könnten Sie dazu noch etwas sagen, damit man eine Vorstellung hat, um welche Größenordnung es sich hier handelt?

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Diese Vorgehensweise, dass man pro Evaluable ein Kollektiv bildet, ist normal; das finden Sie in vielen Protokollen. Ich denke, das ist auch in Lehrbüchern wie von Fairclough beschrieben. Man möchte im Prinzip keine Baseline-Ersetzung machen, aber zumindest einwilligende Behandlung haben. Das ist eigentlich eine vernünftige Strategie, wie man mit Patient-reported Outcomes umgeht.

Die andere Frage war, wie viele Patienten da herausfallen, Frau Müller?

Frau Dr. Müller (KBV):

Ich habe ausgerechnet, dass dieses Kriterien für sechs Patienten in Crizotinib- und acht Patienten Chemotherapie-Arm nicht erfüllt war: Baseline und weitere Untersuchungen. - Bloß, damit man eine Vorstellung hat, wie stark sich das verändert. Es könnte ja Gründe geben, dass bestimmte Patienten Lebensqualitätsbögen nicht ausfüllen; das muss man ja sagen. Deshalb frage ich so genau nach.

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Wir schauen gerade nach. - Wie gesagt, wird man das auch bei anderen klinischen Studien sehen. Wo Patient-reported Outcomes gemessen worden ist, ist das durchaus eine gängige Vorgehensweise. Und häufig ist das Problem ja, dass schon kein Baseline ausgefüllt wird, und Baseline hat im Prinzip nichts mit der Behandlung zu tun. Wenn Sie IC ...9 nachlesen, stellen Sie fest, dass Ausfälle, die an der Baseline passieren, als unkritisch gesehen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Frau Glastetter zu der Frage von eben.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):

Ich möchte kurz auf die Frage von Frau Dr. Grell in Bezug auf das Switching und die Patienten, die einen Relapse unter Platin-Kombinationstherapie hatten, eingehen. Die Therapie wird ja in sechs Zyklen gegeben. Die 25 Patienten, die wir hier sehen, haben bereits innerhalb dieses Intervalls eine Progression oder einen Relapse gehabt, während die verbliebenen zusätzlichen Patienten, die dann ein Switching zu Crizotinib machen konnten, dieses dann gemacht haben, nachdem sie eine Progression

hatten - aber nicht unter der Therapie, die ja nach sechs Zyklen beendet war. So würde ich mir das erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Frau Müller?

Frau Dr. Müller (KBV):

Das heißt, die haben alle zu irgendeinem Zeitpunkt einen Progress gehabt?

Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):

Die meisten, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Nein, nicht die meisten. Frau Müller hat gefragt: Alle?

Frau Dr. Müller (KBV):

So habe ich Sie jetzt verstanden. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):

Also alle Patienten, die dann zu Crizotinib switchen konnten, hatten einen Progress - zu irgendeinem Zeitpunkt.

Frau Dr. Müller (KBV):

Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Also alle. - Zur zweiten Frage Frau Gillhaus bitte.

Frau Gillhaus (Pfizer Pharma GmbH):

Frau Müller, Sie hatten zweitens gefragt, wie viele Patienten in der crowd evaluable population waren. Das waren im Crizotinib-Arm 166 Patienten und im Chemotherapie-Arm 163 Patienten. Der Unterschied zu den Patienten, die quasi in die Studie randomisiert waren, waren sechs Patienten im Crizotinib-Arm und acht Patienten im Chemotherapie-Arm.

Frau Dr. Müller (KBV):

Also kein großer Unterschied. Das war die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Okay. - Weitere Fragen? Anregungen? - Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):

Ich hätte noch die Frage, ob es zu den Patienten mit Adenokarzinomhistologie neue Erkenntnisse gibt. Meines Wissens waren das in der vorliegenden Studie relativ wenige. Aber vielleicht haben Sie noch Erkenntnisse aus anderen Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Wer kann dazu etwas sagen? Frau Glastetter.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):

Ich glaube, in die Second-line-Studie PROFILE 1007 und in die Studie PROFILE 1005 konnten auch Patienten mit Plattenkapitelkarzinom eingeschlossen werden. Ich habe die Daten jetzt nicht exakt, also nageln Sie mich nicht darauf fest. Aber etwa 30 bis 40 Patienten - die finale Effektivitätsanalyse aus dieser großen einarmigen Studie liegt noch nicht vor - konnten Crizotinib auch bei Vorliegen eines Plattenkapitelkarzinoms bekommen und hatten dort auch im Verhältnis hohe Ansprechraten. Die Zahlen, die ich im Kopf habe, liegen bei über 30 %. Das ist geringer als bei der Kohorte mit Adenokarzinom, aber auch deutlich höher als das, was Sie mit der klassischen Chemotherapie erreichen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Ist das okay, Herr Nell?

Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):

Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Okay. - Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler (Patientenvertreter):

Inwieweit haben Sie die teilweise sehr häufigen schweren Nebenwirkungen unter Crizotinib weiterverfolgt, was die Lebensqualität betrifft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Frau Glastetter.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):

Möchten Sie die teilweise schweren Nebenwirkungen, die Sie ansprechen, konkretisieren? Die Lebensqualitätserhebung erfolgt ja standardisiert mittels eines validierten EORTC-Fragebogens. Dort ist ein Großteil der Nebenwirkungen auch dokumentiert, von den bei Crizotinib häufig auftretenden Nebenwirkungen zum Beispiel Diarrhöe. Das äußert sich dann auch in einem geringeren Nutzen für Crizotinib. Das ist auch das einzige Modul, für das Crizotinib schlechter ist. Dann haben wir auch noch die zeitbezogenen Analysen in Bezug auf die unerwünschten Nebenwirkungen präsentiert, wo wir überwiegend positive, teilweise aber auch negative Effekte für das Medikament sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Nell?

Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):

Vielleicht noch anschließend, was Herr Köhler auch gerade gefragt hat: Bei den unerwünschten Ereignissen fand ich die Aussagen zum Stadium 5-UEs bei Crizotinib bemerkenswert. Könnten Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Wer macht das? - Frau Glastetter.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):

Ja, Grad-5-UEs sind leider Todesfälle. Das hängt mit der kontinuierlichen Crizotinib-Therapie zusammen, die ja wesentlich länger läuft als die Induktionschemotherapie, nämlich 18 versus knapp 50 Wochen. Die Grad-5-UEs, die dort berichtet werden, sind fast ausschließlich Todesfälle wegen Tumorprogression, also Progression der Grunderkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Nell, das ist logisch, ist nachvollziehbar. - Danke. Weitere Fragen? - Herr Nell noch einmal.

Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):

Eine Frage zu den Patientenzahlen. In den vier Schritten zur Ermittlung der Patientenzahlen haben Sie in den ersten beiden Schritten jeweils den höheren Wert genommen und damit dann weitergerechnet. Im letzten Schritt, also bei der Ermittlung der Patienten mit ECOG-Status kleiner 3, haben Sie den niedrigsten Wert herangezogen. Das IQWiG hat das auch in seiner Nutzenbewertung bemängelt und macht sozusagen eine Spanne auf. Vielleicht können Sie mir sagen, warum Sie so verfahren sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Patientenzahlen - Frau Gillhaus, bitte.

Frau Gillhaus (Pfizer Pharma GmbH):

Bei der Patientenzahl bezogen auf den ECOG-Status haben wir uns entschieden, die Zahl zu nehmen, die wir im Dossier verwendet haben, da sich auch der G-BA schon einmal bei der Herleitung der Patientenpopulation bei dem Second-Line-Dossier auf diese Quelle berufen hatte, die wir jetzt verwendet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Nachfrage, Herr Nell?

Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):

Ja, eine Nachfrage. Sehen Sie jetzt die Patientenzahlen, die Sie ermittelt haben, als überschätzt an oder nicht - weil Sie ja in den ersten Schritten praktisch immer mit den höheren Werten weitergerechnet haben? Man könnte praktisch auch eine Spanne nehmen und die dann ermitteln. Aber Sie haben ja den höheren Wert genommen. Kann ich dann annehmen, dass die Zahlen jetzt überschätzt sind?

Frau Gillhaus (Pfizer Pharma GmbH):

Wenn man den höheren Wert nimmt, kann natürlich eine Überschätzung sein, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Okay? - Danke. - Keine weiteren Fragen mehr. Herr Leverkus vielleicht kurz?

Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Liebe Anwesende! Wir danken für die offene konstruktive Diskussion und die kritischen Nachfragen. Ich darf noch einmal die Situation zusammenfassen:

Es ist so, dass die Studie die deutsche Versorgungsrealität abbildet. Damit haben wir auch einen Effektschätzer, der verlässlich ist, in unserer Studie. In unserer Gesamtanalyse ist es so, dass man dem halt nicht folgt und im Prinzip sagen wird, dass die Carboplatin-Patienten gar nicht behandelt werden sollten, die in der Studie sind. Wir haben trotzdem einen Zusatznutzen. Wie wir gelernt haben, wird dieser Zusatznutzen in der Studie eher unterschätzt, weil wir in der Studie ja noch Carboplatin haben, wo zumindest bei den unerwünschten Ereignissen der Effekt geschmälert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren, dafür, dass Sie mit uns diskutiert haben. Wir werden das im Zuge unserer weiteren Beratungen zu gewichten und zu werten haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. In fünf Minuten fahren wir mit der nächsten Anhörung fort. - Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16.05 Uhr