

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Cabozantinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Oktober 2018
von 12:10 Uhr bis 12:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Kucka
Herr Dr. Staudigl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber
Herr Dr. Lendemans

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

Herr Dr. Eitel
Frau Dr. Heßler
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Wilke

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

Frau Dr. Beck-Garcia
Herr Dr. Daniels-Trautner

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Stellungnahmeverfahren Cabozantinib, Anwendungsgebietsausweitung. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. September 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Ipsen Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, der hier verantwortlich ist, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie, dann Bristol-Myers Squibb, Eisai, Roche Pharma AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Übliches Prozedere wieder, Feststellung der Anwesenheit: Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Ipsen, müssten Frau Dr. Heßler, Herr Schwenke, Herr Dr. Wilke und Herr Dr. Eitel da sein – jawohl –, dann für die medizinische Wissenschaft und für die Praxis Herr Professor Wörmann – er war eben schon da – und Herr Professor Grimm von der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Herzlich willkommen! Dann müssten für Bristol-Myers Frau Kucka und Herr Dr. Staudigl da sein – jawohl –, für Eisai Frau Dr. Hüber und Herr Dr. Lendemans – ja –, weiter für Roche Frau Dr. Beck-Garcia und Herr Dr. Daniels-Trautner – jawohl – sowie die beiden Herren Rasch und Werner für den vfa. Seien Sie uns alle herzlich willkommen!

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gebe, aus seiner Sicht wichtige Punkte einführend hier vorzutragen, die aus seiner Sicht für die Bewertung relevant sind, gebe ich den üblichen geschäftsleitenden Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte jeweils Namen, Institution, entsendendes Unternehmen nennen.

Wir sollten uns auf alle Fälle gleich über die Frage unterhalten, welchen Stellenwert die Analyse des MET-IHC-Status für die Versorgung der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom hat. Darüber gibt es ja eine Diskussion, auch in den einzelnen Stellungnahmen. Zudem sollte auch der Punkt der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit ungünstigem Risiko erörtert werden. Hierbei geht es um folgende Frage, die in mehreren Stellungnahmen angesprochen worden ist: Gibt es spezifische Gründe, die für die Behandlung mit Sunitinib in Relation zu Temsirolimus sprechen? Wir haben Letzteres vom G-BA als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie festgesetzt, woraufhin es eine Diskussion darüber gab, ob das sachgerecht ist oder nicht. Daneben ist natürlich auch alles andere offen für die Diskussion.

Zunächst aber die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wer beginnt? Wer macht das? – Bitte schön, Herr Dr. Eitel.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Gestatten Sie mir bitte noch eine kurze Anmerkung zum Protokoll. Ich bin gerne bereit, meine Einleitung in ausgedruckter Form im Anschluss an diesen Anhörungstermin zur Vereinfachung der Protokollierung auszuhändigen.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken, vielen Dank für die einleitenden Worte. – Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir bedanken uns für die erneute Einladung zur Anhörung zu Cabozantinib, diesmal in der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko. Bevor ich fortfahre, möchte ich gerne meine Kollegin und Kollegen vorstellen: Frau Dr. Sybill Heßler aus unserer medizinischen Abteilung, Herr Dr. Carsten Schwenke für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Herr Dr. Alexander Wilke, Direktor Market Ac-

cess für versorgungsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel, ich bin Manager Market Access und für das onkologische Portfolio bei Ipsen zuständig.

Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir werden heute nach einem kurzen Überblick über die Indikation Nierenzellkarzinom zunächst begründen, warum wir die Substanz Cabozantinib als wertvolle Innovation und als wichtigen Bestandteil der möglichen Therapieoption in der Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren sehen. Dann möchte ich kurz auf die Studie CABOSUN als Grundlage unseres Nutzendossiers eingehen und schließlich einige Eckpunkte des Dossiers bzw. der Nutzenbewertung des IQWiG hervorheben.

Nierenkrebs ist eine relativ seltene maligne Erkrankung, die 2,4 Prozent aller Krebsarten ausmacht. Das Nierenzellkarzinom ist mit 90 Prozent die häufigste Form der Nierentumore, und im Allgemeinen ist das Nierenzellkarzinom lange Zeit asymptomatisch, was eine Diagnosestellung im Frühstadium schwierig macht. Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom ist mit einer schlechten Prognose verbunden, und das mediane Überleben liegt zwischen fünf Monaten in der Hochrisiko-MSKCC-Kategorie und 22 Monaten bei günstigem Risikoprofil. In anderen Worten ausgedrückt: Knapp die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom versterben binnen eines Jahres. Trotz der Verfügbarkeit von mehreren Behandlungsmöglichkeiten bleibt das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom unheilbar. Die Patienten durchlaufen meist mehrere Behandlungslinien, da sie üblicherweise Resistenzen gegen die gängigen Behandlungsmethoden ausbilden. Es besteht somit ein klarer Bedarf an neuen Behandlungsansätzen, die auf andere Signalwege zielen, um die so oft auftretenden Resistenzen des Tumors gegen die VEGFR-Hemmer zu umgehen und damit die Progression der Krankheit wirksam zu verzögern.

Cabozantinib blockiert spezifische Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum und Angiogenese, pathologischem Knochenumbau, Arzneimittelresistenz und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Cabozantinib ist die einzige zugelassene Substanz beim Nierenzellkarzinom, die neben den VEGF-Rezeptoren ebenfalls die MET- und AXL-Rezeptoren hemmt, weshalb wir hier von einem Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor sprechen. Dies ist für die Reduktion der Resistenzentwicklung und die Überwindung von vorhandenen Resistenzen maßgeblich.

Für die Nutzenbewertung liegt die Zulassungsstudie CABOSUN zum direkten Vergleich von Cabozantinib gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Sunitinib vor, in der 157 Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom, die keine systemische Vortherapie erhalten hatten und ein mittleres oder hohes Risiko aufwiesen, untersucht wurden. Die Studie wurde vom National Cancer Institute beauftragt und war nicht als Zulassungsstudie vorgesehen. Die überzeugenden Ergebnisse der Studie veranlassten den Lizenzinhaber wegen des immer noch hohen Bedarfs an Therapieoptionen in der Erstlinie, die Zulassung auf Basis dieser Studie zu beantragen. In Kooperation mit der FDA wurde ein Analyseplan für die Studie erstellt.

Die CABOSUN-Studie ist eine randomisierte, unverblindete, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie gegen Sunitinib. Die Ergebnisse der CABOSUN-Studie wurden als pivotale, substanzielle Evidenz sowohl durch die EMA als auch durch die FDA für die Erstlinienzulassung herangezogen. Die Zulassungsbehörden erteilten auf Basis der CABOSUN-Studie die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH ist die Studie CABOSUN auf Basis der beschriebenen Aspekte insgesamt valide und damit zur Ableitung eines Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib geeignet. Mit Cabozantinib steht nun ein Wirkstoff zur Verfügung, der nicht nur eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens bei MET-IHC-positiven Patienten nachweisen kann, sondern dies auch mit einem verlängerten PFS, einer höheren Gesamtansprechrate und verbessertem Sicher-

heitsprofil gegen Sunitinib verbindet. Somit ergeben sich ausschließlich Vorteile von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko und damit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib.

Vielen Dank für die Gelegenheit, Ihnen einen kurzen Überblick über das Krankheitsbild und über die Bedeutung von Cabozantinib für Patienten mit Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie geben zu dürfen. Wir freuen uns auf die anschließende Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue mal in die Runde. Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe zunächst mal eine Frage zur Darstellung der Studie CABOSUN im Dossier. Wie Sie gerade im Eingangsstatement erwähnten, wurde diese Studie vom National Cancer Institute in Auftrag gegeben und von der Alliance durchgeführt; im Anschluss hat Exelixis die Studie quasi übernommen, um dann damit eine Zulassung zu erwirken. Die Informationen dazu, zum Beispiel, dass eine retrospektiver SAP vorliegt etc., sind im Modul 4 nicht wirklich zu finden. Da haben wir uns in der Bewertung etwas gewundert, weil wir ziemlich viele Informationen nur aus dem Studienbericht und aus anderen Dokumenten zusammentragen konnten. Was ist die Rationale dafür, dass Sie uns zwar nicht etwas vorenthalten haben, aber zumindest mit den Informationen etwas sparsam waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was ist der Unterschied zwischen Sparsamkeit und Vorenthalten? – Herr Schwenke, jetzt erklären Sie uns mal die Sparsamkeit. Dazu fällt Ihnen bestimmt was ein; Sie sind doch hier kampferprobt.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Die Rationale in dieser Studie überhaupt war, dass das National Cancer Institute die Erstlinie untersuchen wollte. Exelixis als Lizenzinhaber hatte diese Studie mit einem Grant unterstützt, also mit einem Geldbetrag, sodass das National Cancer Institute die Studie durchführen konnte. Die Studie wurde nach den Maßstäben des NCI durchgeführt; ich komme gleich zur Antwort auf die Frage. Diese Regularien sehen zum Beispiel nicht vor, dass ein Analyseplan vor Datenbankschluss vorliegen muss. Nun war es aber so, dass die Studie von der FDA und von der EMA akzeptiert werden sollte, und deswegen wurde in Kooperation mit der FDA dieser Analyseplan entwickelt. Dieser Plan wurde hauptsächlich deswegen entwickelt, weil die Analyse des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ in den Richtlinien der FDA anders definiert ist als in den Richtlinien des NCI. Das heißt, das NCI analysiert diesen Endpunkt anders, definiert auch diverse Dinge anders, als es die FDA tut; die FDA hat ihre Guideline dafür. Dadurch, dass dieser Analyseplan aber explizit in Kooperation mit der FDA erstellt wurde, sind wir nicht davon ausgegangen, dass es hier eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt; denn die Behörden achten natürlich darauf, dass ein möglichst objektiver Analyseplan vorliegt.

Ja, wir sind insgesamt in diesem Fall vielleicht etwas sparsam mit den Informationen umgegangen, aber wir haben sicherlich nichts verheimlicht. Das heißt, wir gehen davon aus, dass dieser Analyseplan zwar post hoc, aber trotzdem objektiv entstanden ist. Die Analysen, die da berichtet sind oder geplant wurden, sind bis auf PFS all die Analysen, die man sowieso machen würde, und PFS wurde dann entsprechend den Anforderungen der FDA und auch der EMA angepasst. Es wurde ja auch nachträglich noch das Independent Review eingeführt, was ja auch so ein Punkt ist, wobei auch klar ist, dass progressionsfreies Überleben als Endpunkt hier kontrovers diskutiert wird. Aber für das Gesamtüberleben und für die Nebenwirkungen sehen wir da überhaupt kein Problem. Deswegen haben

wir es eventuell nicht so explizit hingeschrieben, wie Sie es gerne gehabt hätten; das mag sein. Für uns war das aber eher keine Frage.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für die Ausführungen. Tatsächlich hat insbesondere der Fakt, wenn ein SAP post hoc festgelegt wird, in der Beurteilung von Studien sicherlich seine Relevanz, weil das, wie Sie gerade gesagt haben, theoretisch oder auch praktisch zu ergebnisgesteuerten Berichterstattungen führen kann. Von daher ist das aus unserer Sicht eine relevante und auch maßgebliche Information, die im Dossier stehen sollte.

Ich habe noch eine andere Frage, und zwar zum MET-IHC-Status, wie Sie, Herr Hecken, es am Anfang schon angedeutet haben. Das ist eine Frage, die ich an die Kliniker stelle. Es ist ja so, dass die Effektmodifikation durch den MET-IHC-Status sich auch beim progressionsfreien Überleben gezeigt hat; das hat sogar Eingang in die Fachinformation gefunden. Meine Frage lautet jetzt: Welchen Stellenwert hat dieser Marker in der Versorgung? Wird das regelhaft erhoben? Ist das etwas, woran man Patienten in der Versorgung unterscheidet? – Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wörmann oder Herr Grimm? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns bezüglich dieses MET-Status ziemlich kritisch geäußert. Hintergrund: Hier gibt es nur eine Immunhistochemie, und die genetischen Alterationen, die da zugrundeliegen, sind ziemlich unterschiedlich. Deswegen sagt man auch nicht Mutation, sondern einfach Alteration. Häufig ist es eine Kopienahme, eine Amplifikation; das kann von ganzen Teilen von Chromosom 7 sein. Das kann aber auch eine Regulationsstörung sein, ein Skipping des Regulatorgens, es können aber auch andere Mutationen sein. Diese Heterogenität kommt in immunhistochemischen Tests nicht heraus. Wahrscheinlich hat es wohl biologisch ziemlich große Bedeutung; zum Beispiel sind Amplifikationen des Gens bei papillären Karzinomen deutlich häufiger als bei anderen.

Wir haben uns deswegen so kritisch ausgedrückt, weil wir im Grunde mit der Gesamtanalyse vier Probleme hatten. Das erste ist: Es ist genetisch heterogen. Das zweite ist: Ob man es macht oder nicht, war in dieser Studie freiwillig. Es war eine optionale Teilnahme, ob man sich beteiligte, und nur ein Teil der Zentren hat das gemacht. Es ist schwierig, in einer Studie zu sagen, man kann es machen oder nicht. Das hat dann auch drittens dazu geführt, dass die Verteilung heterogen ist zwischen 9 und 21 Prozent, die sich nicht beteiligt haben. Das hat eine Ungleichmäßigkeit der Verteilung bewirkt. Viertens wurde nicht zwischen intermediär und Hochrisiko differenziert, sondern die Gesamtgruppe analysiert.

Eigentlich haben wir gedacht, es gibt nicht viel mehr methodische Schwächen, die man haben könnte, und sie sind zudem alle zusammengekommen. Es fehlt die biologische und eine methodische Rationale; das empfanden wir als schwierig. Deswegen haben wir gedacht, das können wir nicht tun; wir machen es in der Praxis auch nicht. Es ist zurzeit ein hoher wissenschaftlicher Wert, es gibt großes Interesse, mehr zu machen. Nach meinem Wissen gibt es in Deutschland noch nicht einmal einen Ringversuch für eine Standardisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grimm, vielleicht noch ergänzend?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Auch nach nochmaliger Durchsicht der Publikation dazu weiß ich nicht einmal, wie der Cut-off in diesem MET-Test, den man hier gemacht hat, mit Immunhistochemie fest-

gelegt worden ist; möglicherweise ist das retrospektiv geschehen. Das ist aus meiner Sicht eine rein explorative Datenanalyse und hat für die klinische Versorgung keinerlei Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Kuhn. – Bitte.

Herr Kuhn: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde gern bei dem Punkt, den Herr Vervölgyi gerade mit der Datensparsamkeit angesprochen hat, noch eine Anmerkung anknüpfen. Sie waren ja schon mal zum Nierenzellkarzinom in der Second-Line hier. Auch da sind Sie mit den zeitadjustierten Analysen für spezifische unerwünschte Ereignisse sparsam umgegangen. Deswegen hat der G-BA diesen Beschluss sogar befristet, um Ihnen die Möglichkeit zu geben, sozusagen im dritten Versuch diese Ereignisse dann nachzureichen. Jetzt haben Sie im vorliegenden Dossier wieder nicht alle zeitadjustierten Analysen für spezifische unerwünschte Ereignisse vorgelegt. Das IQWiG schreibt:

[...], eine vollständige Auflistung aller UEs inklusive Überlebenszeitanalysen fehlt jedoch.

Da würde ich gerne die Grundlage dafür oder Ihre Überlegungen erfahren, diese Daten jetzt wieder nicht einzureichen.

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

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): In der Tat haben wir alle Inzidenzraten von sämtlichen Preferred Terms und System Organ Classes in Modul 4 dargestellt, so wie es auch schon für die Second-Line war, dass wir die zeitadjustierten Analysen aber nur für die Selektion gemacht haben, und zwar für diejenigen unerwünschten Ereignisse, bei denen wir explizit einen relativ großen Unterschied gesehen haben.

Wir haben jetzt in der Stellungnahme noch einmal alles nachgereicht, und daran kann man auch sehr schön sehen: Wir haben da nichts verheimlicht. Die interessanten unerwünschten Ereignisse sind alle im Modul 4 enthalten. Das heißt, wenn man sich die gesamte Liste anschaut – sie ist nicht besonders spannend, weil relativ viele Fälle dabei sind, wo als Preferred Term ein Event gegen gar keins gezeigt wird –, so sieht man da nicht einen Nachteil. Wir sehen aber natürlich immer noch die Vorteile, die auch im Modul 4 dargestellt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Eitel.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Ja, es ist definitiv so, dass wir die Befristung hatten, was die Second-Line beim Nierenzellkarzinom anbelangt. Das lag aber nicht primär darin begründet, dass „Daten zurückgehalten worden sind“; vielmehr lag es schlicht und ergreifend daran, dass wir die Ergebnisse eines letzten, eines finalen Datenschnitts bekommen haben, während das erste Dossier bereits eingereicht war, und deswegen erfolgte eben dann die Befristung. Dem sind wir dann auch vollumfänglich gerecht geworden, und deswegen haben wir uns vor sieben, acht Monaten im Rahmen der Zweitbewertung des Dossiers hier auch erneut hier getroffen. – Dies nur noch einmal zur Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eitel. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kurze Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer; Herr Schwenke, Sie haben es eben vorgetragen. Habe ich es richtig verstanden, dass Sie jetzt so argumentiert haben, dass Sie die zeitadjustierten UE-Auswertungen nur für diejenigen nachgereicht haben, bei denen Sie in den Inzidenzraten große Unterschiede gesehen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich hatte ihn so verstanden, dass er Folgendes gesagt hat: Wir haben im Modul 4 dargestellt, wo wir in den Inzidenzraten große Unterschiede haben. Das hat das IQWiG als Selektion kritisiert, und wir haben jetzt in der Stellungnahme das komplette Portfolio dargestellt, und daraus – das war die Conclusio von Herrn Schwenke – leiten wir ab, dass wir keine Selektion vorgenommen haben, sondern es eben ein homogenes Bild ist, und da sieht man eben auch bei den zeitadjustierten Darstellungen, dass da keine Auffälligkeiten vorhanden sind. – Entschuldigung, Herr Schwenke, wenn ich Ihnen da jetzt ins Wort gefallen bin.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Dem kann ich nichts hinzufügen.

Frau Dr. Müller: Ich hatte nicht verstanden, warum. Das Vorgehen ist mir immer noch nicht klar, aber okay, macht nichts. Sie haben es jetzt nachgereicht, gut. Das war erst mal das. Ich weiß nicht, ob man vielleicht zunächst das diskutieren will oder ob zur zVT – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur zVT, schlage ich vor, weil es da eine Kritik gab. Dann machen wir jetzt mal zVT. Die Fachgesellschaft hatte dazu ja auch Anmerkungen. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Klassifikation für die Risikoeinteilung hat sich geändert. Das Problem war, dass in der Vergangenheit der sogenannte Motzer-Score von dem Kollegen aus New York, der als Autor hier auch mit aufgeführt ist, sich auf mit Interferon oder Bevacizumab behandelte Patienten bezogen hat, vor allem Interferon, und nicht auf Kinase-behandelte Patienten. Basierend auf dieser Studie ist die Temsirolimus-Studie durchgeführt worden, und die haben Sie jetzt mehrfach als Vergleichstherapie genommen.

Nach den neueren Daten auf der Basis der Kinase-Inhibitoren ergeben sich etwas andere Parameter, um diese drei Risikogruppen zu unterscheiden, und sie waren für die neueren Studien jeweils die Basis. Das heißt, das Problem, das wir jetzt haben, besteht darin, dass, wenn man eine alte Klassifikation und daraufhin begründete zVT für die neuen weiterführt, es dann nicht mehr dieselben Patienten sind. Das ist das Problem, was wir damit haben.

Deswegen haben wir gesagt: Ja, so ist es in den Studien auch gelaufen. Jetzt nehmen wir Sunitinib als mögliche Therapie. Das war ja auch das, was in dieser Studie die Vergleichstherapie war. Die Ethikkommission in Deutschland oder überhaupt Ethikkommissionen anerkennen inzwischen auch für diese Patienten, dass man das nehmen kann. Es ist schwierig, nur noch auf Temsirolimus zu behandeln. Das heißt nicht, dass es nicht geeignet sein könnte; aber wir vergleichen, um es deutlich zu sagen, jetzt durchaus Äpfel mit Birnen oder zumindest mit sehr modifizierten Äpfeln.

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

Frau Bickel: Darf ich da kurz nachfragen? Sie sagen, es kann auch geeignet sein. Aber würden Sie denn Temsirolimus gar nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie ansehen, oder hat es noch einen Stellenwert mit einer Oder-Verknüpfung, oder sind das bestimmte Patienten, die man definieren müsste?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt zwei Antworten; ich fange an: In den aktuellen Algorithmus haben wir ein „oder“ hineingeschrieben. Man kann Temsirolimus noch anwenden, weil es auch viele Patienten gibt, die in der Tat Hochrisikofaktoren haben. Für einen wissenschaftlichen Vergleich ist es allerdings nicht mehr sauber, das zu tun. Deswegen haben wir jetzt im Moment Temsirolimus hineingeschrieben; man kann aber auch Sunitinib weiterhin einsetzen. Wir haben eine Oder-Funktion eingebaut, halten aber den Vergleich inzwischen wirklich für methodisch schwierig.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es gibt wenig gute Versorgungsdaten, was denn nun tatsächlich im klinischen Alltag passiert. Aus meiner Sicht ist es so, dass eher häufiger zum Sunitinib als zum Temsirolimus gegriffen wird. Aber es gibt auch Daten, die zeigen, dass bei der Hochrisikogruppe das Temsirolimus weiterhin eingesetzt wird. Das, was man hier im Vorfeld gemacht hat, entspricht meines Erachtens der S3-Leitlinie, die 2017 publiziert worden ist. Aber auch sie lässt außer Acht, dass wir damals für die Temsirolimus-Studie eigentlich andere Risikofaktoren definiert hatten, als wir sie heute nach IMDC, was ja das Eingangskriterium für diese Studie war, verwenden. Das ist das, was wir heute verwenden. Insofern denke ich auch, dass es gerechtfertigt wäre, als zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl Temsirolimus als auch Sutent[®] anzunehmen. Auch die neueren Daten aus den Studien, bei denen Sutent[®] ja praktisch immer der Vergleichsarm ist, sprechen dafür, dass das eben auch in dieser Risikogruppe eine wirksame Substanz ist, mindestens so wirksam wie das Temsirolimus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn, Frau Wenzel-Seifert und Frau Müller.

Herr Kuhn: Dazu habe ich eine Nachfrage, Herr Wörmann. Das geht jetzt für mich so nicht aus den Leitlinien hervor, weder aus der angesprochenen S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom, wo Temsirolimus klar als Standard und Sunitinib nur als weitere Option bezeichnet wird, noch aus der ESMO-Leitlinie, die es ganz genau analog hält, und aus Onkopedia. In Ihrer Leitlinie von der DGHO steht „nach Evidenzlevel“; sie stellt Temsirolimus über Sunitinib. Wir hatten diese zVT gerade erst vor Kurzem bei Tivozanib, wobei diese neuen Risiko-Scores auch schon relevant waren; da hatten wir diese Diskussion auch nicht geführt. Ich frage mich ein wenig, was jetzt neu dazugekommen ist. Dieses IMDC-Tool nutzen wir ja auch nicht erst seit gestern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht müssen wir da zwei Dinge unterscheiden. Wenn Sie unsere Leitlinien so genau durchgucken, freuen wir uns. Grundsätzlich ist es durchaus so, dass wir in der letzten Überarbeitung bei Onkopedia auch noch beide Kriterien, sowohl den Motzer-Score als auch IMDC, umgesetzt haben. Wir können in der Versorgung nicht einfach einen Switch machen; da verlieren wir alle Leute. In der letzten Onkopedia-Version haben wir IMDC deutlich nach vorne gestellt. Wir haben auch deutlich gesagt: Das ist jetzt unser Standard, weil wir wissen, dass mit den doch deutlich größeren Datenbasen für die TKIs dies jetzt dasjenige ist, was relevant ist.

Das heißt aber auch: In der Leitlinie können Sie das andere nicht ignorieren. Es gibt Patienten auch mit Nierenzellkarzinom, die lange leben, die durchaus auch früher noch mit Interferon behandelt wurden; sie können Sie nicht einfach ignorieren. Das nur einmal als Rechtfertigung, warum wir nicht so dogmatisch sagen können, jetzt ist auf einmal ab heute alles falsch, was gestern noch richtig war. Wir müssen die Leute schon auch mitnehmen.

Es bleibt jetzt trotzdem so: Wenn Sie heute eine Nutzenbewertung machen und sich die Daten zum Vergleich von Cabozantinib anschauen, dann finden Sie inzwischen deutlich mehr Daten zu Sunitinib, weil Patienten in einer Hochrisikogruppe behandelt wurden. Das betrifft sowohl CABOSUN als auch andere Studien. Insofern ist es äußerst schwierig, heute als zVT nur Temsirolimus hinzusetzen, weil Sie dann wirklich auf anderen Datenbasen arbeiten.

Ich glaube also, es ist so richtig, wie wir es geschrieben haben: Auch zu Temsirolimus gibt es eine große randomisierte Studie, die überlegen ist. Wir können nicht Sunitinib als Hochrisikotherapie emp-

fehlen, wenn wir über die Daten, die wir jetzt haben, inzwischen wissen, dass Cabozantinib möglicherweise sogar etwas wirksamer ist. Trotzdem – Herr Grimm hat es meines Erachtens sehr korrekt gesagt – ist die Gabe von Sunitinib für Patienten hochattraktiv. Das ist eine orale Therapie, die gut angenommen wird. Insofern ist es eine der möglichen Vergleichstherapien. Wir wollten deutlich machen: Wir können heute nicht mehr einfach sagen, Temsirolimus sei die einzige zVT bei Patienten mit Hochrisiko; das ist eine Schwachstelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Eine Nachfrage: Eine Aussage der Leitlinie war auch, dass Temsirolimus bisher die einzige Therapie war, die bei diesen Hochrisikopatienten einen Überlebensvorteil gezeigt hat. Gilt das weiterhin, oder hat Sunitinib den OS-Vorteil ebenfalls gezeigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jetzt reden wir über zwei verschiedene Dinge. Temsirolimus auf einer anderen Datenbasis, damals randomisiert, zeigte für diejenigen einen Überlebensvorteil. Wenn Sie sich heute die Überlebensdaten von Temsirolimus aus der alten *New-England-Journal*-Studie angucken und den jetzigen Vergleichsarm von Sunitinib darüberlegen, dann sehen Sie den Unterschied nicht. Es gibt aber keine formal randomisierte Studie auf der Basis des Motzer-Scores – insofern ja.

Wenn Sie gucken, was evidenzbasiert ist im Vergleich, dann war das für Temsirolimus korrekt; wenn Sie heute aber die Sunitinib-Daten anschauen – das ist eben die Aussage von Herrn Grimm –, dann sehen Sie, dass es ein gutes Ansprechen darauf gibt. Das können wir nicht einfach ignorieren.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht darf ich dazu noch etwas ergänzen. Wir werden uns wahrscheinlich im nächsten Jahr noch so drei- bis fünfmal zu Studien wiedersehen, in denen neue Kombinationen getestet werden. In all diesen Studien ist Sutent die Vergleichstherapie für alle drei Risikogruppen nach IMDC. Es geht da um mehrere tausend Patienten und viele hundert Ethikkommissionen, durch die das gegangen ist. In all diesen Studien ist Sutent der Standardarm für alle drei Risikogruppen, und die alte Risikoklassifikation aus der Temsirolimus-Studie spielt da überhaupt keine Rolle mehr. Meines Erachtens kann man sich dem auch nicht ganz verschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann machen wir jetzt weiter. Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller und Herr Marx. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Teilweise haben Sie es schon mal beantwortet. Ich wollte es jetzt doch noch mal klarmachen. Es ist eigentlich sehr schwierig, Temsirolimus im Vergleich zu Sunitinib einzuschätzen, weil für die Hochrisikogruppe unterschiedliche Kriterien angelegt worden sind. Was Sie jetzt hier machen, ist eigentlich mehr so ein Pi-mal-Daumen-Vergleich, indem Sie die verschiedenen Studien gegeneinanderhalten; Vergleichbarkeit hinsichtlich des Risikostatus haben Sie aber doch nicht ganz. Stärker ausschlaggebend ist dann wahrscheinlich doch eher die Versorgungslage? Einen Direktvergleich haben wir ja nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ausschlaggebend ist zum einen die Versorgungslage. Aber zum anderen gibt es, wenn Sie beispielsweise die aktuelle Studie oder das angucken, was wir jetzt in

kurzer Zeit haben werden, nämlich kombinierte Immuntherapie versus Sunitinib, auch meist einen sehr großen Sunitinib-Arm. Das heißt, es gibt inzwischen gute Daten auch für Hochrisikopatienten mit genau diesen Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Ja, das ersetzt keinen randomisierten Vergleich. Trotzdem: Die Versorgungssituation ändert sich ja auch. Ein Beispiel: Eine der für uns bahnbrechenden Studien der letzten Jahre betraf die Frage, ob man bei Nierenzellkarzinompatienten, die metastasiert sind, die Niere noch wegoperieren sollte oder nicht. Dabei kommt heraus: Das macht keinen großen Unterschied; es ist vielleicht sogar ein Nachteil. Aber die Versorgung hat sich insgesamt geändert. Wir können eben nicht mehr mit Daten von vor zehn, 15 Jahren davon ausgehen, dass das komplett so weitergeht. Das läuft immerhin zulasten von Temsirolimus.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht noch einmal zur Ergänzung. Wenn Sie die Daten aus dieser Studie anschauen, wo man eben zytoreduktive Tumornephrektomie plus/minus Sutent[®] untersucht hat, dann sehen Sie, dass diese Patienten sehr viel länger leben, auch in der Hochrisikogruppe, als die in der Temsirolimus-Studie. Das mag auch daran liegen, dass neue Therapien verfügbar sind und die Sequenzen andere geworden sind; das wird sicherlich eine gewisse Rolle spielen. Aber wir haben in den meisten Fällen keine ganz neuen Wirkmechanismen gehabt. Sie kommen ja erst jetzt mit den Checkpoint-Inhibitoren oder sind damit gekommen. Das wird also keinen ganz durchschlagenden Einfluss gehabt haben. Unter Experten und in der klinischen Versorgung ist Sutent eine Standardtherapie auch in der Hochrisikogruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte an dem Punkt auch noch mal nachhaken, einfach deshalb, weil ich es richtig verstehen will. Wir hatten jetzt bei der Frage Temsirolimus/Sunitinib/beide verschiedene Aspekte besprochen. Sie hatten ja auf den Motzer-Score angesprochen. Mein Chef hat früher immer gesagt: Der sagt bloß, Kranke sterben früher. – Das ist eine Aussage, die er trifft. Es ist ja eigentlich ein Score gewesen, der sozusagen eine Risikostratifikation vorgenommen hat. Sie haben jetzt gesagt: Mit dem IMDC-Score, der sozusagen in der Ära der TKIs entwickelt wurde, geht es dann, wenn sozusagen auch eine Therapieoption einbezogen wird, ja eigentlich nicht mehr um einen rein prognostischen Score, sondern auch um eine Prädiktion für das Therapieansprechen. Oder verstehe ich das falsch? Das würde ich gerne noch einmal unterscheiden, weil sich für mich folgende Frage stellt: Inwieweit sind unter der jetzigen Therapiesituation, sozusagen in der Nach-Interferon-Ära, die Ergebnisse zu Temsirolimus mit dem Score, der damals verwendet wurde, eben diesem Motzer-Score, der natürlich eine lange Tradition hat und noch weiter verwendet wurde, überhaupt noch für die Frage eines möglichen Therapieansprechens, für eine Prädiktion verwertbar? Das ist die Frage, die sich mir stellt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben keine Studie, bei der die Wertigkeit des Scores in prädiktiver Hinsicht verglichen wurde. Also, die Studie, die Sie sich und wir uns vielleicht auch wünschen würden, ist IMDC-Score vs. Motzer-Score, um dann zu schauen: Macht es einen Unterschied für die Präparate? Etwas Derartiges liegt uns nicht vor. Wir haben eben eine Reihe von Studien, die jetzt in den letzten Jahren neu aufgelegt worden sind, die aufgrund der inzwischen IMDC-akzeptierten Daten gesagt haben: Das oder das ist so. In diesem Fall konkret, um zu Cabozantinib zurückzukommen, können Sie dann sagen: Es ist prädiktiv gewesen. Dann ist es aber prädiktiv dahingehend, dass Cabozantinib wirksamer als Sunitinib war, wobei die Gruppe der Hochrisikopatienten nicht groß war.

Insofern können wir sagen: Dafür ist es prädiktiv. Aber es gibt keinen Vergleich der prädiktiven Stärke der alten Scores; das haben wir nicht. Es ist aber auch schwierig, so etwas noch zu machen, Patienten nur für einen Score für eine Studie randomisieren zu wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Frau Müller, Nachfrage? – Okay. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Frage an den pU zu einem anderen Themenkreis. Dabei geht es ein bisschen um die Ergebnisqualität oder die Evidenzqualität der Studie. Wir haben ja eine Reihe von Therapieoptionen in der First-Line. Für Sunitinib waren in die pivotale Studie 750 Patienten eingeschlossen, für Pazopanib 435; zusätzlich liegt ja noch die Studie COMPARZ mit 1 110 Patienten vor. Sie haben jetzt eine Investigator Initiated Phase-II-Studie mit insgesamt 157 Patienten vorgelegt. Planen Sie denn, noch eine weitere Studie in der First-Line für die Monotherapie mit Cabozantinib zu machen, um praktisch den Ärzten Informationen zu den Nebenwirkungen zur Verfügung zu stellen, um auch diesen MET-Status prospektiv zu evaluieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Heßler.

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Wir planen keine kontrollierte randomisierte Studie in der Monotherapie in der First-Line. Es wird aber eine nicht kontrollierte Studie geben, die die Lebensqualitäts- sowie die Safety- und Sicherheitsdaten erfassen wird.

(Zuruf: Einarmig?)

– Genau, eine nicht kontrollierte, nicht interventionelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn noch mal.

Herr Kuhn: Dann noch ein anderer Aspekt, und zwar zu den Nebenwirkungen: Der EPAR führt ja einige spezifische unerwünschte Ereignisse aus, die in der Studie CABOSUN deutlich häufiger als in der Studie METEOR in der Second-Line beobachtet wurden, was ja erst einmal kontraintuitiv ist, weil man davon ausgehen würde, dass die Patienten, die vortherapiert sind; erst mal ist es susceptibler für Nebenwirkungen sind. Die Ereignisse, die da zum Beispiel genannt werden, sind Bluthochdruck, Geschmacksstörungen, Mundschleimhautentzündungen und Embolien. Da gab es hier 12 Prozent vs. 0,3 Prozent in der METEOR-Studie. Da würde mich interessieren, wie Sie sich erklären, dass die Patienten hier scheinbar unter Cabozantinib deutlich stärkere Nebenwirkungen hatten als in der Second-Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, noch mal Frau Hessler.

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Zum einen halte ich fest, dass insgesamt das Nebenwirkungsprofil vergleichbar war, sowohl in der Second-Line als auch jetzt in der First-Line. Wir sehen ein für Tyrosinkinase-Inhibitoren spezifisches Nebenwirkungsprofil. Dazu gehört unter anderem der Hypertonus, welchen auch wir hier in 20 Prozent der Fälle in höheren Graden beobachten können.

Darüber hinaus können Sie natürlich die Studien in der Second-Line nicht mit der First-Line vergleichen, weil wir es hier mit einem unterschiedlichen Patientenprofil zu tun haben. Zum einen haben wir eben nur die Hochrisiko- und Intermediate-Risk-Patienten eingeschlossen. Zum anderen haben wir hier zum Beispiel auch Patienten eingeschlossen, die einen höheren ECOG-Status haben; beispielsweise waren Patienten mit ECOG-Status 2 nicht ausgeschlossen. Wir haben einen relativ hohen Prozentsatz an Patienten, die Knochenmetastasen vorweisen. Das heißt, Sie haben unterschiedliche Patientenprofile in den verschiedenen Studien, die natürlich auch dazu führen können, dass sich das

Verträglichkeitsprofil in Details entsprechend differenziert. Aber über das Ganze gesehen, auch was den Anteil der schweren Nebenwirkungen anbelangt, sehen wir das typische Nebenwirkungsprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, beantwortet? – Nein.

Herr Kuhn: Das heißt letztlich, dass Ihrer Ansicht nach die Phase-II-Studie die Nebenwirkungen in der Versorgung unterschätzt?

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Das sehe ich nicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Dann müssen wir uns das selber erklären. Okay. – Weitere Fragen? – Herr Wörmann; Sie zucken so.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke schön. – Ganz grundsätzlich würden wir uns bei solchen Studien mit einem hohen Impact durchaus vorstellen, dass sie nicht nur in einem einzigen Land durchgeführt würden, sondern auch in unserem Versorgungskontext. Ich glaube, insofern ergibt die anschließende Untersuchung, auch wenn sie nur als einarmige Studie durchgeführt wurde, durchaus Sinn, gerade was Nebenwirkungen angeht. Die Zahlen kommen uns beiden aus klinischer Sicht extrem komisch vor; so muss man es einmal sagen. Wir sehen genauso den Effekt, den wir kennen: Hypertonie, palmoplantare Dysästhesie; das passt alles in die Gruppe dieser TKI-Inhibitoren. Also, das würde funktionieren. Das stimmt auch mit den alten überein. Woher die 12 Prozent kommen, weiß ich nicht; das kennen wir so nicht. Ich kenne aber Patienten, die das Präparat nehmen. Das ist aber ein Problem, weil eine nur US-geführte Studie für uns schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Heßler.

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Ich würde gerne dazu noch in Addition anschließen, dass wir darüber hinaus natürlich im Nebenwirkungsprofil auch einen Vorteil gegenüber Sunitinib sehen, gerade wenn es um Systemorganklassen wie Laborwerte geht, wenn es um Preferred Terms wie Thrombozytopenie und wenn es um die Systemorganklasse Atemwege und Brustraum geht. Wenn man dann die Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen berücksichtigt, sehen wir hier einen Vorteil zugunsten von Cabozantinib. Darüber hinaus hebe ich an dieser Stelle auch noch die mit 6,5 Monaten mehr als doppelt so lange Expositionsdauer im Vergleich zu 3,1 Monaten unter Sunitinib-Therapie hervor.

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

Frau Dr. Müller: Eine abschließende Frage an die beiden Fachgesellschaften, wenn Sie das beantworten wollen: In welcher Therapielinie sehen Sie, natürlich auf Grundlage der jetzt verfügbaren Evidenz, den Stellenwert von Cabozantinib?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Grimm, Herr Wörmann lässt Ihnen den Vortritt.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich glaube schon, dass das einen Stellenwert in der First-Line haben wird. Auf der Basis der CABOSUN-Daten glaube ich durchaus, dass wir hier eine Substanz haben, die etwas mehr Effektivität hat als die bisherige Standardtherapie. Ich gehe davon aus, dass das bei Intermediären- und Hochrisikopatienten durchaus einen Stellenwert bekommen wird, primär in der First-Line.

Das ganze Feld wird sich dann möglicherweise erneut ein bisschen mischen. Gestern war ESMO; da kommen jetzt die PDL-1- und PD-1-Antikörper in Kombination mit den TKIs. Was mit den Immunon-

kologika-Immunonkologika-Kombinationen wird, wissen wir nicht so richtig. Dann könnte Cabozantinib natürlich wieder eher eine Rolle in der Second-Line spielen. Aber jetzt, für die nächsten Monate, wird das meines Erachtens ein wichtiger Player sein.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist alles gesagt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, wenn Sie möchten, kurz zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Eitel, bitte.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Sehr gerne. Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ja, ich möchte mich bei allen Beteiligten für die ausführliche Diskussion bedanken. Ich bin überzeugt, wir konnten den innovativen Charakter von Cabozantinib darlegen. Wir sind der festen Überzeugung, dass Cabozantinib für viele Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie eine wichtige Therapieoption darstellt. In der CABOSUN-Studie wurde eine verbesserte Verträglichkeit für alle Patienten bei einer mindestens gleichwertigen Wirksamkeit nachgewiesen. Für Patienten mit positivem MET-IHC-Status zeigte sich zusätzlich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben. Auf dieser Grundlage kann aus Sicht von Ipsen Pharma ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, ganz herzlichen Dank an alle, die jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. – Somit ist diese Anhörung an der Stelle beendet. Danke schön, dass Sie hier waren.

Schluss der Anhörung: 12:58 Uhr