



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Pembrolizumab (D-653)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin - Videokonferenz -  
am 9. August 2021  
von 11:19 Uhr bis 12:04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Puchstein

Frau Dr. Wendel-Schrief

Herr Dr. Wittig

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):

Herr Prof. Dr. Pox

Angemeldete Teilnehmende des Universitätsklinikums Köln:

Herr Prof. Dr. Büttner

Angemeldete Teilnehmende der Firma Merck Serono GmbH:

Frau Giesl

Frau Reinke

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma GmbH:

Herr Dr. Becker

Herr Dr. Buhck

Angemeldete Teilnehmende der Firma Amgen GmbH:

Frau Authmann

Herr Bartsch

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

Frau Amann

Frau Rupp

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch



**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung nach § 35 a SGB V zur Nutzenbewertung aufgrund der Stellungnahme des IQWiG vom 29. Juni 2021 zu Pembrolizumab, hier ebenfalls ein neues Anwendungsgebiet, nämlich als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms. Es sind ja einige neu dabei. Sie werden vielleicht überrascht sein, dass Herr Professor Hecken heute nicht da ist, nicht anwesend sein kann. Ich vertrete ihn. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und hier im Unterausschuss Stellvertreter von Herrn Professor Hecken.

Meine Damen und Herren, schriftliche Stellungnahmen zu diesem Wirkstoff haben zunächst der pharmazeutische Unternehmer, MSD Sharp & Dohme, dann Amgen, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono und Roche Pharma eingereicht, außerdem die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO, die Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie AIO sowie die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten DGVS. Des Weiteren haben Herr Professor Büttner vom Institut für Pathologie der Universität Köln, Herr Professor Rüschoff von der Pathologie Nordhessen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller vfa Stellung genommen.

Meine Damen und Herren, wie immer muss ich die Anwesenheit feststellen, da wir Wortprotokoll führen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Frau Dr. Wendel-Schrief, Herr Dr. Kaskel, Frau Dr. Puchstein und Herr Dr. Wittig da sein. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann da, ferner Herr Professor Arnold von der AIO, Herr Professor Pox von der DGVS und Herr Professor Büttner von der Universität Köln. Außerdem sollten Frau Giesl und Frau Reinke von Merck Serono da sein, von Roche Herr Dr. Buhck und Herr Dr. Becker, von Amgen Herr Bartsch und Frau Authmann, Frau Amann und Frau Rupp von Bristol-Myers Squibb und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Vielen Dank.

Meine Damen und Herren, wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Dr. Wendel-Schrief, dann haben Sie das Wort, und Sie können auch gleich loslegen. Ich möchte mich entschuldigen, dass wir ein bisschen verspätet sind, aber das liegt manchmal in der Natur der Sache. – Legen Sie los, bitte.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Kein Problem, Herr Zahn. – Lieber Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Zuvor möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen: Christina Puchstein von der HTA-Abteilung, die Teile des Dossiers erstellt hat, Peter Kaskel, der bei uns im Bereich Market Access Oncology das Team in dieser Indikation leitet, und Christian Wittig, unser Kollege von Medical Affairs, der unter anderem für das Kolorektalkarzinom zuständig ist. Ich bin Jutta Wendel-Schrief und leite den Bereich Market Access bei MSD Deutschland.

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität – ich werde in Zukunft kurz MSI-H sagen – oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz, kurz dMMR, bei Erwachsenen angezeigt. Dieses Anwendungsgebiet umfasst seit Beginn des Verfahrens alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. Der Zusatz „Erstlinienbehandlung“ stellt klar, dass die Patienten keine Vorbehandlung für das metastasierte Stadium erhalten haben dürfen. Diese Patienten profitieren im metastasierten Stadium weniger gut von chemotherapeutischer Behandlung als Patienten, bei denen das DNA-Reparatursystem intakt ist. Aufgrund der erhöhten Immunaktivität dieser MSI-H-Darmkrebspatienten sprechen sie hingegen im besonderen Maße auf die Checkpoint-Inhibition durch

Pembrolizumab an. Es besteht also ein hoher therapeutischer Bedarf für diese Patienten in dem dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab.

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab für die Gesamtpopulation im vorliegenden Verfahren beruht auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 177. In dieser Multikomparatorstudie wurde Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFOX oder FOLFIRI mit oder ohne Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie geprüft. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie stellt den etablierten, langjährigen Standard für alle Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms für MSI-H oder dMMR dar.

Das Multikomparatorendesign der Studie KEYNOTE 177 entspricht dem Versorgungsalltag in besonderer Weise, da allen Patienten, wie in den Leitlinien empfohlen, eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten wurde. Eine formale Abgrenzung der Patienten, die für eine intensive Therapie infrage kommen, von jenen, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen, ist für Patienten mit MSI-H bzw. dMMR vor dem Hintergrund der Leitlinienempfehlung aus unserer Sicht nicht sinnvoll.

Als Resultat sieht man hier in den numerischen Ergebnissen einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Gesamtüberleben sowie einen signifikanten Unterschied im PFS. Nachhaltige Ergebnisse zeigen sich unter Pembrolizumab auch für Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 177 rechtfertigen in der Gesamtschau aus unserer Sicht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und zwar für die Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief, für Ihre Einführung. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme die Auswahl der Behandlungsregime in der vom G-BA bestimmten zVT für die Patientengruppe, für die eine intensive Therapie nicht geeignet sind, kritisiert. Diesbezüglich betrachten Sie die dosisreduzierten Kombinationschemotherapien als nicht geeignet. Vielleicht könnten Sie diese Kritik hier noch einmal erläutern. – Wer könnte das von den Klinikern machen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich damit anfangen. – Der Punkt, den wir gemacht haben, ist, dass Sie in den Patienten, die geeignet waren, schon Oxaliplatin und Irinotecan – das sind die beiden Chemotherapiekombinationspartner – mit aufgenommen haben. Da gibt es eine extra Untergruppe, die Sie gebildet haben, worin „dosisreduziert“ steht. Es ist schwierig, das zu definieren.

Die Grundidee ist, dass es eine Gruppe von Patienten gibt, die zum Teil komorbide sind, zum Teil schon vorher behandelt worden sind und die zum Beispiel in der adjuvanten Therapie auch schon Oxaliplatin bekommen haben. Das heißt, die Grundentscheidung ist eher: Kann man einem Patienten überhaupt eine etwas intensivere Chemotherapie zumuten? Dann geht es erst mal nicht so sehr um eine fixe Dosierung, wenn das so ist, sondern dann wird diese Therapie gegeben. Das wäre dann in der Kombinationstherapie ein Fluoropyrimidin zusammen mit Oxaliplatin oder Irinotecan. Hier jetzt eine eigene, sozusagen in Stein gemeißelte Subgruppe zu machen, die man als „dosisreduziert“ bezeichnet, ist ein Stück künstlich, und deswegen haben wir das auch so formuliert. Selbstverständlich ist uns klar, dass dann, wenn wir einen älteren Patienten zum Beispiel mit Irinotecan behandeln und er eine schwere Diarrhö

bekommt, die Dosis reduziert wird. Aber dann wäre er grundsätzlich erst mal für eine Therapie geeignet gewesen und ist als solches auch aufgeklärt worden.

Hintergrund ist selbstverständlich, dass die reine Behandlung mit Fluoropyrimidin zu niedrigeren Remissionsraten und damit auch niedrigerer Linderung der Symptomlast führt. Deswegen ist die Grundentscheidung bei der Aufklärung für den Patienten eher: Kann man grundsätzlich eine Kombination anwenden? Das sind die Kombinationen, die wir eben aufgeführt haben. Dagegen steht – so haben wir es ja auch in den Leitlinien geschrieben –, wenn er nur ein Fluoropyrimidin bekommt, also zum Beispiel nur Capecitabin; das wäre für uns eine andere Gruppe.

Deswegen haben wir – das ist aber jetzt wirklich für uns kein Grund, in den Krieg zu ziehen – vorsichtig gesagt, Fluoropyrimidin wäre für uns die niedrigschwellige Therapie: Wer für etwas anderes nicht geeignet ist, der bekommt das, die anderen bekommen zunächst eine Kombinationstherapie. Das wäre der große Block der Patienten, bei denen wir hier die Vergleichstherapie gesehen hätten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Weitere Fragen? – Herr Kaiser vom IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Wörmann, ich habe folgende Nachfrage dazu. Wenn ich das richtig verstehe, wenn ich auch Ihre Stellungnahme richtig verstehe, dann geht es also weniger darum, zu sagen, dass es eine solche Gruppe nicht gibt, für die eine solche intensive Therapie nicht infrage kommt, sondern darum, dass das, was der G-BA dann als eine Therapie festgelegt hat, aus Ihrer Sicht nicht das Geeignete wäre. Was wäre dann, sofern ich das richtig verstanden habe, aus Ihrer Sicht dafür eine geeignete Therapie? Können Sie das beschreiben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wie Sie auch aus unseren Leitlinien entnehmen können, differenzieren wir zwischen intensiver Therapie – das ist die Kombination mit Oxaliplatin/Irinotecan – versus FD, wie wir Fluoropyrimidin abkürzen, was wir als Monotherapie sehen, was ich eben vielleicht etwas schnell gesagt habe. Aber da würden wir auf jeden Fall sagen: Das sind Patienten, die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind. Dann würden wir uns auf diese Therapie zurückziehen – noch mal ganz kurz; jetzt im Moment war es notwendig, darauf hinzuweisen –, natürlich nur bei Patienten, die keinen genetischen Polymorphismus haben, sodass sie ein Fluoropyrimidin nicht bekommen können. Es war die Entscheidung vom letzten Jahr, dass diese Patienten jetzt genetisch analysiert werden, um diese kleine Gruppe von Patienten aus der besonderen Toxizität herauszunehmen. Aber ich denke, wir können uns darauf festlegen, wie wir es auch in den Leitlinien geschrieben haben: Wenig aggressiv würde vor allem bedeuten, nur Fluoropyrimidin zu bekommen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Kaskel dazu, bitte.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Ich habe eine Nachfrage. Wir haben diese Studie auch ganz besonders deswegen durchgeführt, weil gerade auch vom G-BA – wir sind seit 2015 in Kontakt zu MSI – der Gedanke kam, dass man für eine Leitlinie eine randomisierte kontrollierte Studie bei MSI machen sollte. Das ist ja hier mit der KEYNOTE 177 passiert. Deswegen wäre für mich die Frage, ob die differenzierte Entscheidungsebene hier weiterhin klinisch ist oder ob für diese Patienten nicht eher die molekularbiologische Charakterisierung den Therapiepfad vorgeben würde, sodass sich die Frage der Unterscheidung nach intensiv/nicht intensiv eigentlich nicht mehr stellt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich weiß nicht, ob wir die gesamte Choreographie der üblichen Anhörung stören, wenn die Pharmaindustrie jetzt Fragen an die Kliniker stellt. Ich wollte nur darauf hinweisen, nicht dass etwa die gesamte Statik hier ins Wanken kommt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Da brauchen Sie keine Sorge zu haben, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der große Punkt, der gerade hier angebracht wurde, ist folgender: Wir denken seit etwa sechs, sieben Jahren, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren bei dieser biologisch definierten Gruppe von Patienten mit kolorektalem Karzinom, nämlich denjenigen mit dem MSI-H, eine besonders hohe Wirksamkeit haben. Das ist zuletzt damals durch eine Arbeit deutlich gemacht worden, die im *New England Journal of Medicine* sehr prominent publiziert wurde und direkt vorher auch auf dem ASCO-Meeting vorgestellt wurde.

Ich habe die Zahlen zwar nicht da, aber das hat sicherlich dazu geführt, dass seitens der Kliniker, die diese Patienten betreuen, seit Jahren bei den Krankenkassen Anträge zur Kostenübernahme für Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom gestellt werden, in dieser Subgruppe eben definiert als MSI-H, weil wir das ganz offensichtlich wissen: Die extrem hohe Mutationslast bei diesen Patienten führt auf den Tumorzellen dazu, dass viele Mutationen vorhanden sind. Das ist gut für eine immunogene Therapie, immunologisch gezielte Therapie, sodass sie besonders dafür geeignet sind.

Insofern haben wir damals in Deutschland auch sehr sensitiv gesehen, dass die FDA schon 2017 für diese Patienten eine Zulassung erteilt hat; ich glaube, die Zahl stimmt so, wie ich sie zitiere. In Deutschland waren wir hinterher und haben gesagt: Wir bleiben bei der hehren Lehre, bei der sauberen Lehre, und möchten dafür eine randomisierte Studie haben. Dazu stehen wir auch auf evidenzbasierter Basis. Aber ich glaube, alle von uns kennen Patienten mit phänomenalen Verläufen bei kolorektalem Karzinom, die dann mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt wurden und über Jahre in Remission geblieben sind. – So. Jetzt zurück zu dem, was wir hier haben.

Ja, natürlich ist die Biologie wichtig. Trotzdem ist es natürlich auch wichtig, zu sehen, ob es wirklich besser ist als der Standard. Insofern würden wir wohl von uns aus nicht an unserer eigenen Evidenz sägen und sagen: Wir wollen keine randomisierten Studien mehr. Trotzdem ist das Ergebnis, das jetzt hier herausgekommen ist, erfreulicherweise genau das, was wir erwartet haben, nämlich dass hier eine Gruppe von Patienten isoliert und identifiziert werden kann, die in phänomenaler Weise von dieser Therapie profitieren.

Das führt jetzt allerdings bei der Systematik der Studie auch wieder dazu, dass wir Patienten, die im falschen Arm gelandet sind, mit Cross-over behandeln. Insofern wundert es uns nicht, dass hier die Cross-over-Raten so hoch sind, weil wir nicht akzeptieren können, dass ein Patient, bei dem wir sehen, dass er diese hohe Chance hat und im anderen Arm gelandet ist, diese Möglichkeit der Immuncheckpoint-Therapie nicht bekommt. Deswegen wird es langfristig schwierig sein, auch hier die Überlebensdaten zu analysieren, weil mehr als die Hälfte der Patienten Cross-over sind. Trotzdem sehen wir einen Riesenvorteil. Wenn man gerade die Kurven für das PFS sieht, so laufen sie dramatisch auseinander.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller von der KBV, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich wollte jetzt einen anderen Punkt ansprechen. Meine Frage ist: Gibt es noch Wortmeldungen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Population II?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nein, Wortmeldungen dazu liegen nicht vor, Frau Müller; sonst hätte ich sie herangenommen.

**Frau Dr. Müller:** Gut. – Dann gehe ich jetzt zu den PROs; das ist ein wichtiger Punkt. Das IQWiG hat hier wegen Verzerrung bezüglich der Erhebungszeitpunkte die PROs, also Morbidität und

Lebensqualität, gar nicht herangezogen. Es war ja so, dass in der KEYNOTE-177-Studie die PROs zu Studienbeginn – klar, Baseline –, dann beim ersten Termin zu Woche 2 im Kontrollarm – Chemotherapie hat ja zweiwöchige Zyklen – und zu Woche 3 im Interventionsarm, also jeweils zu Beginn erhoben wurden, danach aber in jeweils dreiwöchigen Zyklen, Woche 6, 9, 18 usw. Das bedeutet allerdings, dass nur zu drei Zeitpunkten die Erhebung in dem Chemotherapiearm jeweils zur Mitte des Zyklus stattfindet, nämlich zu Woche 9, 27 und 45.

Nun ist ja bekannt, dass unter Chemotherapie, wenn man einen neuen Zyklus anfängt, die Nebenwirkungen erst mal unten sind und dann im Verlaufe der Therapie wieder ansteigen. Bei Immuncheckpoint-Inhibitoren ist es meiner Kenntnis nach nicht so ausgeprägt. Jetzt ist meine Frage dazu, die an die Kliniker geht: Wie ist der Verlauf von Nebenwirkungen – es geht ja auch um Morbidität und Ansprechen im Zyklusverlauf unter Immuncheckpoint-Inhibitoren versus Chemotherapie –, wie sind da Ihre Erfahrungen?

Dann zur Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat bereits gesagt, dass man möglicherweise – es handelt sich hier nur um drei Zeitpunkte – diese im Sinne einer Sensitivitätsanalyse herausrechnen und gucken könnte, ob dann vergleichbare Ergebnisse da sind. Die Frage ist, ob Sie in dieser Hinsicht etwas vorlegen möchten.

Wir hatten die Diskussion bereits einmal vor einigen Jahren beim RCC auch bei Pembrolizumab. Da gab es ebenfalls unterschiedliche Erhebungszeitpunkte. Damals wurden die PROs dann tatsächlich nicht herangezogen; damals waren aber die betroffenen Erhebungszeitpunkte viel zahlreicher. Damals wurden die PROs im Vergleichsarm Sunitinib jeweils am Anfang und am Ende und im Pembrolizumab-Axitinib-Arm jeweils zu Beginn des Zyklus erhoben. Somit waren wesentlich mehr Zeitpunkte betroffen. Damals war auch diskutiert worden, ob man sie nur alle sechs Wochen heranzieht, was jeweils der Beginn wäre und der gleiche Zeitpunkt. Da wäre allerdings wesentlich mehr weggefallen.

Könnten Sie sich einfach noch einmal dazu äußern, ob Sie eine entsprechende Sensitivitätsanalyse hier vorlegen wollen, und vielleicht auch noch mal auf die von Ihnen nachgereichten MMRM-Analysen eingehen, die das aus Sicht des IQWiG nicht heilen, da die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte da sind, die aber andererseits schon den gesamten Verlauf betrachten und nicht die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, die natürlich besonders anfällig ist, die Time-to-Event-Analyse, wenn es zu bestimmten Zeitpunkten anders im Zyklus erhoben wird? Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Das sind zwei Abschnitte gewesen; der eine richtete sich an die Kliniker zum Verlauf von Nebenwirkungen. Wer kann das beantworten und dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das könnten alle. Ich weiß nicht, ob Herr Arnold oder Herr Pox beginnt, ob wir es in alphabetischer Reihenfolge machen möchten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Gut. Dann ist Herr Professor Arnold in alphabetischer Reihenfolge dran. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Arnold (AIO):** Ich kann mal übernehmen, auch um Herrn Wörmann zu entlasten. – Vielen Dank für die Frage; das ist natürlich eine sehr gute Frage. Die Morbidität, die ja immer eine Summe aus therapiebedingter Morbidität und krankheitsbedingter Morbidität ist, ist beim kolorektalen Karzinom in dieser Situation wahrscheinlich am ehesten eine therapiebedingte Morbidität. Das heißt, die Frage der Nebenwirkungen der beiden Therapiearme ist durchaus relevant.

Allerdings ist die Abfolge des Auftretens von therapiebedingten Nebenwirkungen im Vergleichsarm, besonders also im Chemotherapie-Arm, nicht oder nicht wirklich an den Zeitpunkt der Gabe gekoppelt, wenn man von der einen sehr seltenen Nebenwirkung „Übelkeit und Erbrechen“ absieht. Ich glaube, nur da gibt es eine gewisse Korrelation mit der Gabe. Für den Rest der Toxizitäten, also der Morbidität, die durch Therapie kommt, ist es, glaube ich, relativ

unabhängig vom Evaluierungszeitraum, bis auf die eine Toxizität, die sicherlich dosiskumulativ zu sehen ist, was Neuropathie betrifft. Das heißt, es gibt eine gewisse Korrelation mit dem Erhebungszeitpunkt. Allerdings ist dieser Zusammenhang im Verhältnis zu anderen onkologischen Therapien beim Kolorektalkarzinom bei den Vergleichstherapien nicht sehr stark ausgeprägt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Arnold. – Herr Professor Pox, wollen Sie das noch ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Pox (DGVS):** Nein, das ist genau richtig. Bei den Checkpoint-Inhibitoren ist eben von Interesse, dass die Nebenwirkungen am Anfang auftreten, aber auch im Verlauf auftreten können. Insofern ist es da etwas anders, als wir es bei den Chemotherapien kennen. Ich finde, das mit dem Erhebungszeitraum ist vollkommen legitim.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Müller, ist damit, was die Kliniker anbelangt, die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Das war sehr hilfreich, auch die Information von Ihnen, Professor Arnold, dass es sich hier bei den Nebenwirkungen unter Chemotherapie anders als bei anderen Tumoren sozusagen mehr um einen gleichförmigen Verlauf handelt, eben bis auf die bekannten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, die zu Beginn eher nicht auftreten, wenn man das vor Therapiebeginn erhebt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Dann würde ich Herrn Dr. Kaskel vom pU bitten, die zweite Frage zu beantworten. – Bitte schön, Herr Dr. Kaskel.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Wir haben hier bei dieser Leitentität Kolorektalkarzinom eine ganz besondere Situation. Wir haben vorhin die hervorragenden Daten beim Hodgkin-Lymphom bei der Lebensqualität diskutiert. Hier beim Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR haben wir über eine Vielzahl von Kategorien hinweg Vorteile, die wir so selbst bei Pembro noch nicht gesehen haben. Wir haben in sieben von acht Skalen des EORTC QLQ-C30 Vorteile, in acht von 18 Skalen des CR29, der kolorektalspezifisch ist, und im EQ-VAS Vorteile. Wir sehen eine deutliche Verbesserung in vier von sechs Skalen beim C30 und in zwei von fünf Skalen beim CR29. Uns freut besonders, dass wir auch beim globalen Gesundheitsstatus deutliche Effekte sehen, insgesamt also eine deutliche Hinauszögerung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Wichtig erscheint mir zudem, dass man das auch über die Zeit sieht. Wir haben im Dossier auch die Langzeitverläufe gezeigt, und wir sehen ganz früh einen Trend der Kurven und einen deutlichen Effekt über die Zeitpunkte hinweg. – Entschuldigung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nein, es ist alles gut, Herr Dr. Kaskel. Sie dürfen so lange reden, wie Sie wollen. Vielen Dank. – War die Frage damit beantwortet, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Nein. Ich habe ja gefragt, ob Sie bereit wären, im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Werte für diese drei Zeitpunkte vorzulegen, wozu wir von den Klinikern jetzt gehört haben, dass sie das bis auf eine Nebenwirkung in dem Morbiditätsparameter „Übelkeit und Erbrechen“ nicht für so relevant halten. Damit könnte man diese ganze Diskussion relativ schnell abkürzen; dann sollte sich da eigentlich kein Unterschied zeigen. Deshalb war meine Frage ganz konkret an den pharmazeutischen Unternehmer, um hier letzte Unsicherheiten auszuräumen: Könnten Sie das vorlegen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wollen Sie dazu noch einmal Stellung nehmen, Herr Dr. Kaskel?

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Das würde die Kollegin Puchstein machen, wenn Sie erlauben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann hat die Kollegin Puchstein das Wort. – Bitte schön, Frau Dr. Puchstein.



**Frau Dr. Puchstein (MSD):** Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal kurz auf die drei Zeitpunkte Woche 9, 27 und 45 eingehen. Wir haben im Dossier neben den Ereigniszeitanalysen auch die Analyse über den Zeitverlauf inklusive graphischer Abbildungen dargelegt. Wir sehen hier für den Vergleichsarm zu diesen drei Zeitpunkten keine Auffälligkeiten.

Ergänzend haben wir die von Ihnen schon angesprochenen MMRM-Analysen mit der Stellungnahme nachgereicht. Hier schaut man sich die mittlere Änderung über die Zeit im Vergleich zu Baseline an. Auch diese zusätzlichen Analysen bestätigen die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse. Wir sehen hier deutliche Vorteile über die verschiedenen Funktions- und Symptomskalen hinweg, besonders auch, wie Herr Kaskel vorhin schon hervorgehoben hat, beim globalen Gesundheitsstatus.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Puchstein. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Nicht direkt, aber ich habe kein Entgegenkommen in der Hinsicht herausgehört. Diese Analysen, bei denen man einfach bloß drei Zeitpunkte herausnehmen wollte, sollte relativ schnell zu machen sein, um das noch einmal vorzulegen. Das nehme ich dann mit, wenn das auch nicht direkt beantwortet wurde. Aber Herr Kaiser hat sich gemeldet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dazu hat sich Herr Kaiser gemeldet, ja, genauso ist es. – Herr Kaiser, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Zahn, vielen Dank. – Vielleicht kurz zu der MMRM-Analyse. Sie ist natürlich auch wesentlich dadurch beeinflusst, dass Sie dort auch den Neun-Wochen-Zeitpunkt, der ja am Anfang liegt, und die weiteren Zeitpunkte mit hineingenommen haben, insbesondere natürlich durch den Neun-Wochen-Zeitpunkt, auch aufgrund der Menge der Daten, die an der Stelle erhoben worden ist. Insofern löst die von Ihnen vorgelegte MMRM-Analyse das Problem überhaupt nicht.

Auch mir ist unklar, warum Sie solche Analysen nicht vorlegen. Sie sind ja inzwischen auch in der Draft Guideline der FDA vorgesehen, sodass man, wenn es unterschiedliche Zykluslängen, Zykluszeitpunkte, Gabezeitpunkte gibt, dies durch zwei Dinge erledigen kann, entweder durch relativ häufige Erhebungen – das können Sie hier im Nachgang nicht mehr machen, weil die Studie so gelaufen ist, wie sie ist – oder eben durch eine Harmonisierung von Auswertungszeitpunkten, und das können Sie machen. Nichts anderes haben wir beschrieben. Ich bin auch ein wenig verwundert darüber, dass es offensichtlich von Ihnen keine Bereitschaft dazu gibt, das zu machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt vom GKV-Spitzenverband. – Bitte schön, Herr Hastedt.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. – Wir haben drei Fragen, als Erstes an den pharmazeutischen Unternehmer und die Kliniker. Laut EPAR und Fachinformation wurde in der KEYNOTE 177 eine erhöhte Frühsterblichkeit unter Pembrolizumab festgestellt. Können Sie vielleicht dazu was sagen? Was bedeutet das für die Therapieentscheidung und am Ende für die Zielpopulation?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Wer beantwortet das? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann damit anfangen. – Wir haben bei fast allen Studie festgestellt – wir sehen es in der nächsten Anhörung gleich noch einmal, ganz ausdrücklich beim Urothelkarzinom –, dass das Ansprechen auf Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie etwas langsamer ist, dafür jedoch besonders nachhaltig.

Anders gesagt: Patienten mit einem sehr aggressiven Verlauf eines Malignoms – das ist nicht speziell für das Kolorektalkarzinom; das trifft genauso auf das NSCLC und ebenso für Urothelkarzinome zu – sprechen etwas schneller auf Chemotherapie an. Das heißt, die Weisheit des Klinikers besteht im Moment darin, die Patienten mit sehr aggressiven Verläufen initial

vielleicht in Kombination oder zumindest am Anfang mit Chemotherapie zu behandeln, damit wir sie nicht verlieren.

Herr Hastedt, die Formulierung „Frühsterblichkeit“ würde ich so nicht benutzen; das ist die Sterblichkeit aufgrund der Erkrankung, weil sie so aggressiv verläuft. Es ist eine relativ höhere Sterblichkeit mit Immuntherapie, also der langsamen Therapie und vielleicht Chemotherapie; das ist gar nicht so erstaunlich. Aber die Weisheit besteht unseres Erachtens im Moment darin, diese Patienten mit den sehr aggressiven Verläufen von vornherein so zu behandeln, dass sie die ersten drei bis sechs Monate überleben; dann greift die Immuntherapie.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Wollen die beiden anderen Kliniker noch ergänzen? – Herr Professor Arnold, bitte.

**Herr Prof. Dr. Arnold (AIO):** Ich hatte mich gemeldet, Herr Zahn; danke. – Um es zu präzisieren: Die Ansprechgeschwindigkeit ist in den Parametern ja gar nicht ausgedrückt. Insofern ist dies eine leichte Korrektur oder Präzisierung des Statements von Professor Wörmann.

Wir sehen bei den Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine frühe Progression zu erleiden; aber wir sehen keine Übersetzung in eine vermehrte Sterblichkeit. Das heißt, die Konsequenz auch für den Kliniker ist die engmaschige Beobachtung, ob Patienten progredient werden, um sie dann auf eine geeignete Chemotherapie umzusetzen. Das heißt, im Sinne des Patientennutzens ist hier kein Schaden durch die frühe Progression zu erwarten; das sehen wir aus dem Verlauf der Überlebenskurven.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Pox, wollen Sie das auch noch ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Pox (DGVS):** Nein, danke, aus Zeitgründen mache ich das nicht, nein.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Herr Hastedt, dann sind Sie wieder dran. – Oder wollten Sie dazu etwas sagen, Herr Kaiser?

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, wenn es möglich ist, doch. Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage, Herr Wörmann, Herr Arnold. Gibt es irgendwelche Merkmale, anhand derer man eine Wahrscheinlichkeit für die Aggressivität, für die frühe Progression abschätzen kann, oder ist es tatsächlich eine Beobachtung der konkreten Progression, auf die man dann reagiert? Bei Letzterem könnte man studententechnisch jetzt erst mal als Auswertung gar nichts machen. Mit Merkmalen, die damit verbunden sind, könnte man sich ja überlegen, ob man da entsprechende Analysen macht; deswegen meine interessierte Frage dazu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Arnold, bitte.

**Herr Prof. Dr. Arnold (AIO):** Das ist eine extrem interessante Frage, Herr Kaiser, die wir in den wissenschaftlichen Gruppen sehr intensiv diskutieren. Klinisch können wir das nicht abschätzen. Wir haben also keine Parameter. Wir können es auch nicht aus dem Verlauf der Erkrankung vorher absehen, also allen Intervallen bis zum Auftreten einer metastasierten Erkrankung. Im Hinblick darauf, ob wir es eines Tages aus biologischer Perspektive können, bin ich durchaus nicht pessimistisch. Aber aktuell haben wir da, glaube ich, nichts in der Hand, was uns eine Stratifizierung erlauben würde.

**Herr Dr. Kaiser:** Okay, danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Arnold. – Herr Hastedt, Sie hatten zwei weitere Fragen.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. – Die zweite Frage richtet sich auch an den pharmazeutischen Unternehmer und die Kliniker. Können Sie bitte noch einmal kurz die Nebenwirkungen von Interventionen und Kontrolle im Vergleich beschreiben, und zwar mit Blick auf die Frage, ob Sie dann eine Erklärung dafür haben, dass sich die Vorteile bei den SUE und den schweren UE in den Abbruchquoten wegen UE in diesem Fall eben nicht widerspiegeln?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? Das richtet sich an beide, an pU und Kliniker, vielleicht zunächst an den pU. Wer macht das vom pU? – Herr Dr. Kaskel, bitte schön.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Wir sehen Vorteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, bei den nicht schweren unerwünschten Ereignissen und bei den schweren unerwünschten Ereignissen CTCAE Grad 3 bis 5. Wir wissen aber auch, dass in dieser Studie sehr viel Switching stattgefunden hat, also Cross-over.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Die Kliniker waren auch angesprochen. Wer von den Klinikern kann etwas dazu sagen? – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann im Allgemeinen etwas dazu sagen. Abbruchraten bestehen ja aus verschiedenen Faktoren. Wir haben hier durchaus ein älteres Patientenkollektiv. Wir hätten jetzt nicht unbedingt erwartet, dass von vornherein die eine Therapie hinsichtlich der Abbruchraten so viel besser als die andere wäre. Deswegen haben wir uns als Kliniker hier so leise verhalten. Fragen direkt zur Studie muss der pharmazeutische Unternehmer schon selbst beantworten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Hastedt, Sie hatten eine dritte Frage. – Oder wollen Sie noch ergänzen?

**Herr Dr. Hastedt:** Nein, gut. Ich nehme mit: So wirklich liegt eine Erklärung dafür aktuell nicht vor.

Aber die dritte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist folgende: Im EPAR wird bemängelt, dass keine Daten zum PD-L1-Status erhoben wurden. Können Sie noch einmal sagen, warum das nicht geschehen ist? Der PD-L1-Rezeptor ist ja immerhin das Target des Antikörpers.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Wittig, bitte.

**Herr Dr. Wittig (MSD):** Die Firma MSD hat vor einigen Jahren eine Phase-Ib-Studie durchgeführt, die KEYNOTE 028, in der primär auf PD-L1 selektiert wurde, sprich, nur PD-L1-positive Darmkrebspatienten eingeschlossen wurden. Bei diesen circa 30 Patienten gab es lediglich bei einem Patienten ein Ansprechen, und das war ein Patient, der eine Mismatch-Reparatur-Defizienz aufwies, sodass man dann frühzeitig auch diesen Biomarker für dieses spezielle Kollektiv in den Vordergrund gestellt hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich wollte ich nur den Ball herüberspielen. Sie haben hier die Chance, Professor Büttner als Experten dabei zu haben, der einer der herausragenden Pathologen in Deutschland auf diesem Gebiet ist. Vielleicht wäre das eine Gelegenheit, ihn einzubinden. Wir unterscheiden zwischen PD-L1-Status und MSI-H. Ich wollte vor allem das einbinden, was die Stärke des MSI-H hier bedeuten würde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Büttner, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Büttner (UK Köln):** Ob tatsächlich PD-L1-Status in dieser Studie gemessen worden ist, kann ich nicht sagen. Das müsste vielleicht der Pharmahersteller sagen, da sicherlich auch weitere Biomarker gemessen worden sind. Wir wissen aber vom kolorektalen Karzinom, aber auch von weiteren hochgradig Mikrosatelliten-instabilen Adenokarzinomen, dass die MSI-H-Eigenschaft ein so starker Prädiktor für ein Ansprechen auf eine Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern oder kombinierten Immuntherapien ist, dass das sozusagen derjenige Marker ist, der alles andere schlägt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Büttner. – Ich will noch mal zurückspielen zu Herrn Hastedt: Sind damit Ihre Fragen beantwortet?

**Herr Dr. Hastedt:** Grundsätzlich schon, vielen Dank. – Vielleicht noch mal eine Rückfrage an Herrn Büttner. Sie haben aber gesagt, es würde schon Sinn machen, auch mehrere Biomarker zu untersuchen, um gegebenenfalls auch bezüglich des Ansprechens innerhalb dieser Zielpopulation mit MSI-H unterscheiden zu können. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Büttner.

**Herr Prof. Dr. Büttner (UK Köln):** Das ist prinzipiell richtig, aber das ist natürlich eine Frage der Forschung, die Sie hier stellen. Die klinische Selektion von Patienten für die Immuntherapie ist so hoch und so stark, dass der Einsatz dieses Markers MSI-H eine ganz klare Rationale hat und ein ganz starker Prädiktor ist. Ich glaube, das ist für die klinische Selektion von Patienten ein sehr guter Parameter. Das heißt natürlich nicht, dass in zukünftigen Forschungsprojekten nicht vielleicht noch zusätzliche weitere Marker herausgeholt werden könnten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Büttner. – Frau Müller, KBV, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Von meiner Seite habe ich an Herrn Professor Büttner noch eine Nachfrage zur Präzisierung. Für Sie sind die hier angewendeten Marker die relevanten, und Sie würden hier nicht weiter nach PD-L1-Status differenzieren? Es würde für Sie keine Rolle spielen, weil der Marker so stark ist. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Dr. Büttner (UK Köln):** Genauso ist es. Ich habe auch in meiner Stellungnahme noch einmal darauf hingewiesen, dass es prinzipiell verschiedene Methoden gibt, den MSI-H-Status zu bestimmen. Es gibt erstens immunhistochemische Verfahren, die den Verlust von Enzymen anzeigen, die die Mikrosatellitenstabilität gewährleisten. Bei Ausfall wissen wir: Der Tumor ist MSI-H. Es gibt zweitens ein PCR-Verfahren, bei dem Mikrosatellitenlängen gemessen werden und die Instabilität sichtbar gemacht werden kann. Drittens gibt es auch die Verfahren der umfangreichen Sequenzierung mit Next-Generation Sequencing, wo man über Mikrosatelliten hinweg sequenziert und erkennt, dass intrinsisch in dem Tumor dieser DNS-Reparaturdefekt vorliegt. Lange Rede, kurzer Sinn: Es gibt also verschiedene Methoden, die aber letztlich biologisch den gleichen Defekt MSI-H anzeigen.

In meiner Stellungnahme hatte ich darum gebeten, dass man hier methodenoffen ist, weil die meisten mikrosatelliteninstabilen Karzinome nichts mit der Erbllichkeit zu tun haben. Vielmehr sind das sporadische Tumoren, die im Laufe ihrer Tumorentstehung mikrosatelliteninstabil werden. Das heißt, es ist wichtig, in der Pathologie mit der Immunhistochemie ein ökonomisches, kostengünstiges und breit verfügbares Testverfahren zu haben, um tatsächlich effizient diese Patienten erkennen und den Biomarker korrekt einsetzen zu können.

Prinzipiell gibt es gute klinische publizierte Daten, die die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Methoden verglichen haben. Die neueren Studien, die wirklich optimale immunhistochemische Antikörper einsetzen, optimale PCR-Tests einsetzen, zeigen, dass deren Sensitivität und Spezifität beim Kolorektalkarzinom sämtlich über 99 Prozent liegen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Büttner. – Weitere Fragen? – Ich stelle fest, das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, die Diskussion der letzten Dreiviertelstunde noch einmal zusammenzufassen. Ich nehme an, das macht wieder Frau Dr. Wendel-Schrief. – Bitte schön, Frau Dr. Wendel-Schrief, dann haben Sie das Wort.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Danke, Herr Zahn. – Ich fand die Diskussion hier in der letzten Dreiviertelstunde sehr interessant. Ich glaube, jetzt am Schluss kamen wir auch deutlich auf den Punkt der ganzen Diskussion zu sprechen.

Wir haben es hier mit einem besonderen Anwendungsgebiet zu tun. Diese Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und MSI-H bzw. dMMR haben eine sehr hohe Mutationslast und profitieren besonders von dieser Therapie mit Pembrolizumab. Ich denke, dies kann man für die Gesamtpopulation sagen. Es ist also aus unserer Sicht weiterhin keine

Differenzierung notwendig. Das ist auch leitliniengerecht und entspricht, wie wir von den Klinikern gehört haben, dem Versorgungsalltag.

Ich fand vor allen Dingen am Schluss die Diskussion insofern auch interessant: Wir haben es hier bei dieser Studie, der KEYNOTE 177, mit einer Studie zu tun, die sowohl die Selektion nach MSI-H und dMMR vornimmt, dies aber auch noch in einer Tumorentität stattfindet, nämlich beim Kolorektalkarzinom. Wir werden in der Zukunft Studien haben, die dann verschiedene Tumorentitäten einschließen, und auch da muss man schauen, wie man sie dann hier bei der Nutzenbewertung überhaupt betrachtet. Insofern glaube ich, dass die heute begonnene Diskussion sicherlich noch weiter fortgeführt werden muss.

Ich darf daran erinnern, dass auch das IQWiG trotz der Kritikpunkte zu einem beträchtlichen Zusatznutzen gekommen ist. Wir sind der Ansicht, dass es sich dadurch, dass es in verschiedenen Kriterien und verschiedenen Dimensionen stattgefunden hat, hier um einen erheblichen Zusatznutzen handelt. Aber wie gesagt, ich fand die Diskussion heute sehr interessant. – Vielen Dank dafür.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Wendel-Schrief, für Ihre zusammenfassende Stellungnahme. Sie können sicher sein, dass das jetzt in die weitere Diskussion eingehen wird.

Ich möchte mich bei allen Teilnehmern herzlich für diese interessante Anhörung bedanken, insbesondere bei den Klinikern, dass sie sich Zeit dafür genommen haben. – Die Sitzung ist beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 12:04 Uhr