

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Amivantamab (D-788)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 23. Mai 2022

von 11:59 Uhr bis 12:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Sindern
Frau Dr. Nematian-Semani
Frau Mielke
Frau Erdmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. v. (NOGGO):**

Herr Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Griesinger
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Frau Dr. Gütz

Angemeldete Teilnehmende für die **Geschäftsstelle nNGM Uniklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Wolf
Herr Dr. Scheffler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH:**

Herr Dr. Granold
Herr Dr. Petschulies

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

Frau Dr. Schüler
Herr Dr. Saure

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Potzner
Herr Bartsch

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

Frau Dr. Matheiwetz
Herr Prager

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

Frau Dr. Janke
Frau Dr. Kellersohn

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag. Wir fahren fort mit der Anhörung zu Amivantamab, eine Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Janssen-Cilag und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. April dieses Jahres. Wir haben dazu eine Stellungnahme vom Hersteller bekommen, eine gemeinsame Stellungnahme von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, eine Stellungnahme des nationalen Netzwerkes Genomische Medizin Lungenkrebs vom Universitätsklinikum Köln und eine vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich Amgen, Boehringer, MSD, Roche und Takeda.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, auch wenn das lästig ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind zugeschaltet Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Nematian-Samani, Frau Mielke und Frau Erdmann, von den Klinikern Herr Dr. Eberhardt, Herr Professor Dr. Huber, Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Frau Dr. Gütz, vom nNGM Herr Professor Dr. Wolf und Herr Dr. Scheffler, von Takeda Herr Dr. Granold und Herr Dr. Petschulies, von Boehringer Frau Dr. Schüler und Herr Dr. Saure, von Amgen Frau Dr. Potzner und Herr Bartsch, von MSD Frau Dr. Matheiwetz und Herr Prager, von Roche Frau Dr. Janke und Frau Dr. Kellersohn sowie vom vfa Herr Bussilliat.

Dann gebe ich Ihnen, Herrn Dr. Sindern – ich vermute, Sie machen das –, das Wort zur Einführung. Bitte schön, Herr Dr. Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich zu den aus unserer Sicht wichtigsten Punkten komme, stelle ich uns kurz vor. Aus der Abteilung Marktzugang und zuständig für das Dossier sind Frau Nicole Erdmann und Frau Janka Mielke. Verantwortlich für die medizinischen Fragen ist Frau Dr. Mehregan Nematian-Samani. Mein Name ist Jörn Sindern; ich bin in der Abteilung Marktzugang verantwortlich für den Bereich der Nutzenbewertung.

Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC haben insgesamt keine gute Prognose. Dies gilt ganz besonders im Indikationsgebiet der Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Hier beträgt die Lebenserwartung in der zweiten Linie nur etwa ein Jahr. Gut wirksame Therapieoptionen stehen für die Patienten im Indikationsgebiet nicht zur Verfügung. Innerhalb des NSCLC handelt es sich dabei um weniger als 1 Prozent der Fälle. Die Insertionsmutation in der Exon-20-Region der Krebszellen dieser Patienten verhindert, dass die Patienten im gleichen Maß von dem therapeutischen Fortschritt profitieren, den die TKIs gebracht haben. Daher kann man von einer besonderen Therapiesituation sprechen.

Amivantamab kann trotz dieser Insertionsmutation an den EGFR-Rezeptor binden und somit zielgerichtet wirken. Die EMA begründet die Zulassung nach platinbasierter Therapie insbesondere mit der höheren Ansprechrate im Vergleich zu Chemo- oder Immuntherapien und der Dauer des Ansprechens. Während die verfügbaren Therapien zu Ansprechraten von 10 bis 20 Prozent führen, erzielt Amivantamab mindestens 35 Prozent. Amivantamab ist für diese Patienten mit Exon-20-Insertionsmutation die einzige zielgerichtete Therapie.

Wir haben im Dossier für die Nutzenbewertung vergleichende Analysen mit versorgungsnahen Daten vorgenommen, die aus unserer Sicht geeignet sind, um die Bilanz aus patientenrelevantem Nutzen und Sicherheit in der Nutzenbewertung beurteilen zu können. Der Zusatznutzen beruht aus unserer Sicht auf einem Überlebensvorteil durch eine Behandlung mit

Amivantamab im Vergleich zur zVT. In der Studie CHRYSALIS beträgt die mediane Überlebenszeit etwa 23 Monate und damit fast zwei Jahre. Bereits im naiven Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS und den versorgungsnahen Daten aus den Registern NGM und CRISP ergibt sich ein statistisch signifikantes Hazard Ratio im Gesamtüberleben von 0,36.

Die zentrale Frage aus unserer Sicht in der Anhörung heute ist, ob dem Unterschied ein Behandlungseffekt mit Amivantamab zugrunde liegt oder ob der Unterschied allein durch systematische Verzerrung erklärt werden kann. Für die Beantwortung dieser Frage ist entscheidend, ob die Confounder-Adjustierung, die wir erstellt und angewendet haben, eine hinreichende Kontrolle für Störgrößen erlaubt und damit zu einer relevanten Minimierung von Unsicherheit führt. Wir haben im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt, warum aus unserer Sicht die von uns vorgelegte Confounder-Adjustierung für den Endpunkt Gesamtüberleben als robust und aussagekräftig eingeschätzt werden kann. Wir sind methodisch sehr sorgfältig vorgegangen. Die Datenqualität der Register NGM und CRISP ist insgesamt als sehr hoch einzustufen.

Zu unserem Vorgehen ist zu sagen, dass die Schritte zur Identifikation von potenziellen Störgrößen und der zwischen ihnen bestehenden Kausalzusammenhänge geeignet sind, um Confounder vollständig zu erfassen und die Kausalzusammenhänge zu validieren. So wurden insgesamt 17 relevante Confounder für den Endpunkt Gesamtüberleben mit den zwischen ihnen bestehenden Wechselwirkungen ermittelt. Innerhalb dieser 17 wurde das minimal ausreichende Adjustierungsset berechnet, das aus acht Variablen besteht. Diese Variablen gehen tatsächlich in das statistische Modell ein. Die Kontrolle dieser Variablen stellt auch die Kontrolle der 17 relevanten Confounder sicher.

Wir sind in der schriftlichen Stellungnahme auf viele Anmerkungen des IQWiG eingegangen, um insbesondere die Validität der von uns durchgeführten Confounder-Adjustierung zu begründen bzw. durch Sensitivitätsanalysen zu ergänzen. Dabei sind wir insbesondere auf die Kritik zu fehlenden Werten zu Confoundern eingegangen und hier speziell zu fehlenden Werten für Variablen, die im minimalen Adjustierungsset enthalten sind. In der Sensitivitätsanalyse im Vergleich zwischen Patienten mit fehlenden Werten und ohne fehlende Werte hat sich gezeigt, dass die Gruppe mit fehlenden Werten keine schlechtere Prognose hatte als die Patienten ohne fehlende Werte. Dieses Ergebnis hat sich ausnahmslos in allen Variablen gezeigt. Daher kann man sagen, dass der Einbezug der Patienten mit fehlenden Werten nur zu einer Verzerrung zuungunsten von Amivantamab führen kann, weshalb der Einbezug dieser Patienten für den Effektschätzer des Gesamtüberlebens als konservativ und sachgerecht zu erachten ist.

Aus unserer Sicht ist die Confounder-Adjustierung robust. Wir haben diese Punkte noch einmal so ausführlich dargestellt, um deutlich zu machen, dass wir methodisch sehr sorgfältig und transparent vorgegangen sind. Der Vorwurf, der uns in der Nutzenbewertung gemacht wurde, dass wir bewusst identifizierte Confounder ignoriert hätten, ist nicht zutreffend. Die von uns vorgenommene Confounder-Adjustierung führt daher zu einer relevanten Minimierung der Unsicherheit. Die versorgungsnahen Daten aus NGM und CRISP lieferten umfangreiche, detaillierte Informationen, die es dann erlaubt haben, die adjustierten Analysen zum Gesamtüberleben durchzuführen. Der Effekt im Gesamtüberleben ist deutlich. In den adjustierten Analysen liegt das Hazard Ratio in einem Bereich von 0,39 bis 0,43, berechnet mit Propensity Score Matching bzw. multivariabler Regression.

In der Stellungnahme haben wir unterstützend Auswertungen europäischer versorgungsnaher Daten eingereicht. Über alle Analysen zu verschiedenen Methoden, fehlenden Werten und Analysepopulationen hinweg wird konsistent der starke Vorteil im Gesamtüberleben unter Amivantamab bestätigt. Daher kann man davon ausgehen, dass der Effekt im Gesamtüberleben durch Amivantamab und nicht durch systematische Verzerrung allein verursacht wird. Aus unserer Sicht kann damit in der Nutzenbewertung ein Zusatznutzen aufgrund eines Vorteils in der Mortalität abgeleitet werden.

Wie wir im Dossier und der schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben, sind wir der Ansicht, dass auch der von uns zur Verträglichkeit durchgeführte Vergleich geeignet ist, um die Frage zu beantworten, ob insgesamt ein größerer Schaden durch Amivantamab im Vergleich zur zVT zu erwarten ist. Es ist nicht zu erkennen, dass mit Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur zVT verbunden ist, wodurch der Zusatznutzen im Gesamtüberleben infrage gestellt werden müsste. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir zudem einen quantitativen Vergleich zu unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, zwischen der Studie CHRYSALIS und den Patienten aus CRISP und NGM eingereicht, welcher keinen signifikanten Unterschied zwischen Amivantamab und der zVT zeigt.

In der Gesamtschau auf Zusatznutzen und potenziellen Schaden sehen wir einen Zusatznutzen durch ein längeres Gesamtüberleben, wobei ein Nachteil nicht zu erwarten ist. Die Confounder-Adjustierung erlaubt, zu sagen, dass der Effekt im Gesamtüberleben ein Therapieeffekt ist, der nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden kann. Daher lässt sich aus unserer Sicht ein Zusatznutzen in dieser Nutzenbewertung ableiten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Laut dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist Amivantamab „nach Versagen einer platinbasierten Therapie“ einzusetzen. Sie merken in Ihrer schriftlichen Stellungnahme an, dass die Zulassung nicht mehr vollständig dem aktuellen Versorgungsstandard der initialen Immunchemotherapie entspricht. Das hat auch Herr Sindern eben adressiert. Daraus leite ich zwei Fragen ab. Erstens. Welche Therapieoptionen werden standardmäßig für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen in Abhängigkeit der Therapielinien eingesetzt? Was ist da der Versorgungsstand? Zweitens. Welchen Stellenwert hat die von der Zulassung umfasste Zielpopulation – „nach Versagen einer platinbasierten Therapie“ – in der klinischen Praxis heute? – Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wenn man die Onkopedia-Empfehlungen wörtlich nimmt, ist es so, dass es für die Exon-20-Insertion bisher keine zielgerichtete Therapie in der Erstlinie gibt. Insofern würde man diese Patienten formell behandeln wie wildtypische Patienten. Dadurch, dass eine Monotherapie, die prinzipiell bei einer PD-L1-Expression von über 50 Prozent möglich wäre, nach unserer aller Meinung hier nicht ausreichend ist, würde der Standard eine Chemotherapie plus/minus eine Immuntherapie sein, weil der Stellenwert der Immuntherapie in der Erstlinientherapie für treibermutierte Patienten nicht ganz klar ist. Insofern würde ich aus meiner Sicht sagen: Kombination aus platinhaltiger Chemotherapie plus/minus Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie ist der Standard in der Erstlinientherapie der Exon-20-Insertionsmutation in der metastasierten Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Weitere Anmerkungen dazu? – Herr Professor Wolf, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wolf (nNGM): Ich wollte auf den zweiten Teil Ihrer Frage antworten: Welche Rolle spielen die Exon-20-insertionsmutierten Patienten nach Versagen der Chemoimmuntherapie im klinischen Alltag? Das ist im Moment eines der unbefriedigsten Gebiete in der systemischen Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms: Patienten ohne klassische Treibermutationen im Versagen nach Chemoimmuntherapie. Denn die Therapieoptionen sind mehr als unbefriedigend. Docetaxel, das in den meisten Therapiestudien, den Phase-III-Zulassungsstudien, als Standard genommen wird, kann man kaum als wirksames Medikament bezeichnen. Das mediane Überleben ist deutlich unter einem Jahr, die Ansprechraten sind um die 10 Prozent. Es sind weit über 10.000 Patienten, für die wir Phase-III-Studien vorliegen haben. Somit ist hier – auf Neudeutsch – ein Major Medical Need vorhanden. Vor allen Dingen die Patienten und auch wir greifen nach jedem Strohhalm, um eine bessere Option zu bekommen.

Herr Sindern hat das mit der Confounder-adjustierten Analyse mathematisch-technisch ganz toll erklärt. Für den Kliniker, der in der Statistik nicht immer so tief drin ist, muss ich sagen: Wir haben in den Registerdaten, zum Beispiel im nNGM, ein medianes Überleben von 23 Monaten und eine 38-prozentige Ansprechrate. Wir haben für die Docetaxel-Vergleichsgruppe Daten, die fast identisch sind mit dem Riesendatenpool von weit über 10.000 Patienten in Phase-III- und Phase-II-Studien mit Docetaxel. Ich möchte Herrn Sindern unterstützen, dass das sehr valide und sorgfältig erhobene Daten sind. Wahrscheinlich werden Sie nachher noch Fragen dazu haben. Das ist eine sehr große Effektstärke. Angesichts des Hazard Ratio von 0,4 beim medianen Überleben, was in der Onkologie in Therapiestudien immer noch nicht üblich ist, würde man sich schwer tun, einen Mehrwert abzustreiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wolf. – Frau Nematian-Samani von Janssen, bitte

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Vielen Dank. – Ich würde mich gerne zu den Vortherapien in der CHRYSALIS-Studie äußern. Die Mindestanforderung für den Einschluss in die CHRYSALIS-, aber auch für den Einschluss in die CRISP- und in die NGM-Kohorte war in der vorliegenden Nutzenbewertung der Erhalt der platinhaltigen Therapie in einer vorausgegangenen Linie. In allen drei Datenquellen sehen wir, dass platinhaltige Therapie in Kombination mit Immuntherapie angewendet worden ist. In der CHRYSALIS-Studie selbst ist in 44 Prozent der Fälle eine Immuntherapie angewendet worden, entweder in Kombination mit der Chemo oder als Monotherapie. Daher sehen wir hier die Reflexion der Versorgungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nematian-Samani. – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte auf das eingehen, was Herr Sindern am Anfang zu der Confounder-Analyse, zur Propensity-Score-Analyse eingeführt hat, die der Hersteller durchgeführt hat. Sie haben mit der Stellungnahme umfangreiche Daten nachgereicht. Wir haben das angeschaut und haben festgestellt, dass die unsere Probleme, die wir in der Dossierbewertung hatten, eigentlich nicht lösen, sondern teilweise eher bestätigen, was wir schon befürchtet hatten. Ich möchte auf drei Punkte eingehen.

Der erste ist die Vollständigkeit des Studienpools. Wir hatten bemängelt, dass der Studienpool potenziell unvollständig ist, einerseits, weil die Suchstrategie so angelegt war, dass verschiedene Studien gar nicht gefunden werden konnten, andererseits auch, dass nicht klar war, ob es nicht noch weitere Register in dem Anwendungsgebiet gibt. Das Problem, das wir haben, ist, dass wir jeweils vorhandene Datenkörper miteinander vergleichen. Da ist sehr wichtig, dass man auf Vollständigkeit Wert legt. Wir haben keine prospektive Datenerhebung. Deswegen besteht in diesen Fällen die Möglichkeit, dass das ergebnisgesteuert geschieht. Es ist ein ungelöstes Problem in der ganzen Situation.

Wichtig, um das Problem zu minimieren, ist, dass man ein Protokoll präspezifiziert und danach auswertet. Es gibt zwar ein Protokoll, auch einen Analyseplan, die, so muss man sagen, relativ knapp gehalten sind – jeweils acht Seiten –, die leider nicht datiert sind. Somit kann man nicht sagen, ob sie präspezifiziert sind oder nicht.

Sie haben im Dossier Analysen im Vergleich zum CRISP-Register und zum NGM-Register vorgelegt. Jetzt legen Sie in Ihrer Stellungnahme Auswertungen zu vier oder fünf weiteren Registern vor, die Sie in Ihrem Dossier nicht mit einem Wort erwähnt haben. Zum Beispiel findet der Vergleich zum Flatiron-Register – das hatten wir gesehen, es ist im EPAR schon erwähnt worden – im Dossier keine Erwähnung. Das hat uns dazu verleitet, tatsächlich zu sagen, es ist potenziell unvollständig. Das ist eigentlich eine Bestätigung dessen.

Der zweite Punkt betrifft die Vollständigkeit der Daten. Wenn man solche Analysen machen und für Confounder adjustieren möchte, ist sehr wichtig, dass die Daten zu den Confoundern vollständig sind, und zwar möglichst für alle Patientinnen und Patienten. Das ist hier einfach nicht der Fall. Ein Beispiel – das ist ein Faktor, der bei Ihnen in jeglichem minimalen Analyse-

set enthalten ist – ist die Anämie. Da fehlen von 70 Prozent der Patientinnen und Patienten die Daten zur Anämie zur Baseline. Sie nehmen an, es wird schon passen, das wird schon der Referenzbereich sein; so geht das in die Analyse ein. Das ist sicherlich nicht sachgerecht. Das ist eine zu starke Annahme, als dass man eine solche Analyse valide durchführen könnte. Sie haben verschiedene Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die jeweils univariat sind. Das heißt, Sie greifen sich einen Confounder heraus und schauen, wenn man den für diesen Confounder vollständigen Datensatz nimmt, wie die Ergebnisse sind. Was man eigentlich bräuchte, wäre eine Analyse, in die die Patientinnen und Patienten eingehen, die für alle Confounder die Daten haben. Aber die gibt es gar nicht, weil so viele Daten zu einzelnen Confoundern fehlen, dass es einen solchen vollständigen Datensatz gar nicht gibt. Bei einzelnen Confoundern ist es teilweise so, dass nur sechs Patienten eingehen, wo man die Qualitätskriterien, Überlappungen, Balanciertheit gar nicht mehr richtig prüfen kann. Deswegen sind die Sensitivitätsanalysen nicht wirklich hilfreich.

Sie haben im Dossier gesagt, Sie wollen sich an 19-43 orientieren. Dann muss man als dritten Punkt anbringen: Wenn man das wirklich durchzieht und ernst nimmt, ist der Effekt einfach nicht groß genug. In 19-43 ist es so beschrieben, dass selbst bei sorgfältigster Analyse eine verschobene Hypothese von zwei vorliegen muss, und zwar bezogen auf das Konfidenzintervall des Effekts. Das trifft für keine von Ihren Analysen zu. Nicht eine einzige Analyse unterschreitet das KI von 0,5.

Man kann sich sicherlich fragen, ob es in einer solchen Situation, in der Sie sagen, der Effekt ist so groß, auch erwartbar so groß, nicht sinnvoller ist, eine kleine RCT durchzuführen, als zu versuchen, eine solche Analyse auf die Beine zu stellen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Vervölgyi. Das waren eine ganze Reihe von Punkten. – Dazu gibt es zwei Meldungen von klinischen Experten. Herr Griesinger, Sie haben sich zuerst gemeldet, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte aus CRISP-Sicht einen Punkt klären, zur Sachaufklärung beitragen. CRISP ist ein prospektives Register. Es ist kein retrospektives Register. Wir haben einen SAP vorliegen. Die Anämie-Daten sind auch in CRISP; zumindest für die Erstlinie konnten sie nacherhoben werden. Sie sind in die Stellungnahme eingeflossen. – Dies nur zur Sachaufklärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Professor Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (nNGM): Zum ersten Argument von Herrn Vervölgyi, Vollständigkeit des Studienpools. Das bezieht sich offensichtlich auf die Kontrollen. Ich habe es schon erwähnt, deshalb nur ganz kurz: Ich glaube, dass die modellierte Kontrollkohorte zum Beispiel aus dem nNGM praktisch identische Daten liefert, mit einem Riesendatenpool für die Docetaxel-Monotherapie aus international publizierten Phase-III-Studien. Das spricht schon für sich und beantwortet diese Frage.

Zum Zweiten, Datenvollständigkeit. Das ist in jedem Real-World-Datenregister so und spiegelt nun einmal die klinische Realität. In der klinischen Realität außerhalb von Studien werden nicht exakt die gleichen Daten erhoben wie in klinischen Studien. Die Datenvollständigkeit und Plausibilität – das kann ich zumindest für das nNGM-Register sagen – wurden in jedem Einzelfall von einem Facharzt für Onkologie gecheckt, auf Plausibilität überprüft und gegebenenfalls noch einmal verifiziert, indem Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufgenommen wurde. Deswegen kann man diese zwei Argumente relativ leicht widerlegen.

Der dritte Punkt: mit der Phase III. Das ist das Dilemma. Hier würde ich Herrn Vervölgyi recht geben. Es wäre uns allen lieber, und es würde diese Diskussion entbehrlich machen. Natürlich ist es immer schöner; das ist der Goldstandard, in den wir Onkologen über Jahrzehnte hineinsozialisiert wurden. Aber es ist an der Zeit, zu sehen, dass das in Zeiten der personalisierten Therapie nicht mehr möglich ist. Ich würde keinen Patienten mehr finden, der in eine

solche Studie geht. Wir haben gerade zwei große randomisierte Studien, die scheitern – bei einer bin ich selber LKP –, einfach weil es keine Patienten mehr gibt. Man muss ein bisschen fokussiert sagen: In solche Studien bekommt man nur noch sehr unwissende Patienten oder Patienten in Schwellenländern, die nicht die Möglichkeit haben, State of the Art behandelt zu werden. Ich würde dieses Argument als theoretisches Argument gelten lassen. Aber das ist einfach nicht mehr der Zeit angemessen. Es ist der Lernprozess, in dem wir uns zusammen, das IQWiG, der G-BA, die Onkologen und die Pharmaindustrie, befinden. Andere sind uns ein Stück voraus, bei der EMA oder in den USA. Wir sagen: Es ist zutiefst unethisch, Patienten wegen der reinen Lehre in solche Studien zu zwingen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wolf. – Frau Mielke vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Frau Mielke (Janssen): Ich würde gerne auf die ersten Punkte von Herrn Vervölgyi eingehen und würde, wenn das in Ordnung wäre, an meinen Kollegen Herrn Sindern übergeben.

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

Frau Mielke (Janssen): Ich fange an mit der Unvollständigkeit des Studienpools. Wir haben in der Stellungnahme beschrieben, dass wir mit anderen Filtern, wie das IQWiG angemerkt hat, keine weitere Evidenz identifizieren konnten. Es ist wichtig, zu sagen, dass es in dieser Indikation, die sehr selten ist, nicht viel Evidenz gibt. Es lag keine Evidenz vor, die wir in diesem Sinne hätten identifizieren können. Vielmehr gibt es Register, auf die wir zugegangen sind, um die Evidenz in Form von Registerstudien überhaupt erst generieren zu können. Das haben wir mit CRISP und NGM gemacht und, wie Sie wissen, im Dossier eingereicht. Es gab ein Protokoll in Form einer Synopse. Das wurde jeweils mit Vertragsabschluss der Kooperation mit CRISP und NGM gemacht. Das war also prospektiv.

Dann gehe ich gerne auf den nächsten Punkt ein. Es waren die weiteren Datenquellen, die wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Die lagen uns zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Vor allem konnten wir dort nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien so anwenden wie bei CRISP und NGM, weshalb wir sie als unterstützende Evidenz berichten. Man kann aber sagen: Die Effekte sind konsistent mit dem, was wir bei NGM und CRISP sehen.

Zum Punkt der Vollständigkeit der Daten zu Confoundern. Ja, wir haben fehlende Werte, aber deshalb haben wir dazu viele Analysen gemacht, wie Herr Vervölgyi schon gesagt hat, univariat, Variable für Variable. Wir haben gesehen, dass es konservativ ist, diese Patienten einzuschließen. Die Patienten mit unbekanntem Werten sind von der Prognose nicht schlechter als Patienten, von denen wir die Werte kennen. Eine Analyse, wo wir das für alle Werte gleichzeitig überprüft haben, war nicht möglich, weil, wie Professor Wolf schon gesagt hat, bei NGM, was über 80 Prozent unserer Patientenlinien sind, diese Plausibilitätsprüfung durchgeführt wurde. Zum Beispiel wurde auch die Komedikation betrachtet, um auszuschließen, ob etwa klinisch relevante Nebenerkrankungen wie eine Niereninsuffizienz oder eine Leberinsuffizienz vorlag. Deshalb gehen wir davon aus, dass man diese Daten heranziehen kann und die Confounder-Adjustierung sachgerecht durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Mielke. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Zu zwei Punkten würde ich gerne etwas sagen, zunächst zu der Frage RCT. Wir sind in der sehr frühen klinischen Entwicklungsphase. Es ist die erste Phase-I-Studie. Wenn man in dieser besonderen Therapiesituation ist und feststellt, dass die frühe Evidenz zu einem Vorteil führt, muss man sich die Frage stellen, ob die vorhandene Evidenz in der Bilanz ausreicht, sowohl auf der Zulassungsseite – das hatte ich gesagt – als auch in der Nutzenbewertung. Wir haben das für die Nutzenbewertung mit dem Vergleich zum Gesamtüberleben ausgearbeitet. Die frühen nicht vergleichenden Studien haben den Zweck, die Information zu liefern, die ich für die vergleichenden Studien brauche. Es ist nicht erwartbar oder auch nicht möglich, in dieser ganz frühen Phase eine vergleichende Studie zu

haben. Deshalb haben wir jetzt die Situation: Wenn wir die Evidenz haben, dass indirekte Evidenz vorliegt, müssen wir uns fragen: Reicht es in der Bilanz aus? Dafür haben wir die Confounder-Adjustierung gemacht. Zu der Frage, ob der Effekt, den wir in den adjustierten Vergleichen sehen, ein hinreichender Beleg ist, um zu sagen: „Der Effekt kann nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden“, ist zu sagen, in allen Analysen über alle Vergleiche, die wir gemacht haben, auch mit den zusätzlich ausgewerteten europäischen Registern, insbesondere aber die Hauptanalysen, alle Sensitivitätsanalysen führen immer zu einem Wert im Hazard Ratio unter 0,5. Wenn man die Sensitivitätsanalysen dazunimmt, hat man immer ein Hazard Ratio im Gesamtüberleben von 0,32 bis 0,43.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Herr Vervölgyi hat schon auf den Wert von RCTs hingewiesen. Herr Sindern hat auf die frühe Evidenz aus dieser Studie verwiesen. Es läuft eine RCT mit diesem Wirkstoff bei dieser Mutation. Da ist die Frage an Herrn Sindern, wann hier verwertbare Daten aus der RCT vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ich glaube, meine Kollegin kann Ihnen da genauer antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nematian-Samani.

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Vielen Dank. – Sie sprechen auf die PAPILLON-Studie an, die Patienten in der Erstlinie mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen im fortgeschrittenen NSCLC untersucht. Diese Studie rekrutiert aktuell noch. Wir werden wahrscheinlich erst im Laufe des nächsten Jahres die ersten Zwischenergebnisse haben und rechnen frühestens Ende des kommenden Jahres mit der Zulassung. Das heißt, an dieser Stelle können wir noch nicht auf erste Daten aus der PAPILLON-Studie referieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet? – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Die Tatsache, dass gerade eine RCT durchgeführt wird, zeigt, dass das Argument, das sei nicht möglich, widerlegt ist.

Ich wollte auf ein paar Punkte des pU in Bezug auf die anderen Register eingehen. Dass alle erst nach Dossiereinreichung vorgelegen haben, kann nicht stimmen, wenn schon im EPAR das Flatiron-Register genannt ist. Ganz stimmig ist Ihre Argumentation nicht.

Vielleicht kurz zu Herrn Wolf. Sie haben gesagt, es sei klinische Realität, dass Register andere Daten erheben als klinische Studien. Das ist genau richtig. Das ist auch ein weiteres Problem. Man vergleicht unterschiedliche Datenquellen miteinander. Wir haben auf der einen Seite eine kontrollierte Erhebung und Betreuung der Patientinnen und Patienten mit klar definierten Visiten etc. und auf der anderen Seite ein Register, das den Versorgungsalltag abbildet. Allein da muss man sich fragen, wie vergleichbar das ist. Wenn Daten fehlen, sind sie einfach nicht da. Man muss sehr starke Annahmen hineinstecken, um die irgendwie berücksichtigen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich bitte um Entschuldigung. Herr Eberhardt, ich habe Ihre Wortmeldung übersehen. Herr Eberhardt, bitte.

Herr Dr. Eberhardt (NOGGO): Ich möchte das, was Jürgen Wolf gesagt hat, von der klinischen Seite her maximal unterstützen, auch das, was Frank Griesinger gesagt hat. Ich bin Kliniker und kein Statistiker. Jürgen Wolf hat es klargemacht: Wir gehen von einer Second-Line-Situation aus, Docetaxel als Standardvergleich. Da sind wir Kliniker unglaublich frustriert. Das muss man einfach sagen. Bis zu der Entwicklung der Immuntherapie, die bei vielen Patienten schon in der First Line gegeben wurde, und der personalisierten Medizin ist für uns die Second-Line-Therapie im Grunde eine ganz schwierige klinische Situation gewesen. Was

ich als Kliniker ein bisschen schade finde – das haben wir in unserer Stellungnahme mit Herrn Wörmann so ausgedrückt –, ist: Das ist ein Signal, das extrem deutlich ist. Ich will Herrn Vervölgyi gar nicht kritisieren, dass er bekrittelt, das sei statistisch grenzwertig. Dass diese Signale zufällig entstanden sind, glauben wir Kliniker nicht. Darauf haben Jürgen Wolf und Frank Griesinger hingewiesen. Das glaube ich auch nicht. Natürlich ist glauben nicht wissen. Aber wenn man so starke Signale für Patienten hat, die mit dem Rücken zur Wand stehen, ist das ein Argument, das in der Zweitlinie einzusetzen. Es wäre etwas anderes, wenn das in der Erstlinie wäre. Aber in der Zweitlinie sollte man solche starken Signale berücksichtigen. Ich glaube, wir haben das zusammen mit Herrn Wörmann in der Stellungnahme der DGHO ganz vernünftig gemacht, dass wir nur drei ESMO-Punkte von den möglichen gegeben haben, eine mittlere Situation. Das Signal ist meiner Ansicht nach doch sehr deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eberhardt. – Herr Professor Wolf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wolf (nNGM): Herr Vervölgyi, nur eine Sache. Das RCT-Argument ist mit der PAPILLON-Studie nicht vom Tisch. Das ist eine Erstlinienstudie. In der Erstlinie hat schon die Standardtherapie eine ganz andere Wirksamkeit. Das lässt sich definitiv nicht auf die Zweitliniensituation mit der extrem unbefriedigenden Standardtherapiesituation übertragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mein Argument geht in dieselbe Richtung. Es ist ganz explizit so: Wir haben in der Zweitliniensituation einen High Unmet Medical Need mit einer sehr kurzen Überlebenszeit. Was Herr Wolf eben unterstrichen hat, war: PAPILLON ist Erstlinientherapie. Das ist eine komplett andere Situation. Da gibt es durchaus eine Erstlinientherapie. Insofern kann man nur unterstützen, was vorhin schon gesagt wurde: Wir können uns keine randomisierte Studie mehr vorstellen, die durchführbar wäre. Ganz wichtig für uns – deswegen hat es übergeordnete Bedeutung; deshalb sind wir hier vielleicht auch mit einer Zahl von Experten, die die Zahl der Patienten kurzfristig zu übersteigen scheint –: Wir haben zum allerersten Mal die Situation, dass wir zwei unabhängig erhobene deutsche Registerdaten haben. Wir diskutieren seit über fünf Jahren, wie wir Register einbeziehen. Ja, das ist keine randomisierte Studie, aber es sind unabhängige und akademisch geführte Register, die hier durchgeführt worden sind. Ich kann nicht dafür argumentieren, dass sie ihren Standard in irgendeiner Weise ändern müssen, aber ich finde es außerordentlich schwierig, bei einem Hazard Ratio von 0,4 die Argumente zu verwerfen. Dann bleibt uns nichts mehr übrig, was wir an Registern in solchen Situationen vorweisen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Erdmann.

Frau Erdmann (Janssen): Vielen Dank. – Ich wollte kurz auf die Anmerkung von Herrn Vervölgyi eingehen, warum wir die Flatiron-Daten nicht berichtet haben. Meine Kollegin Frau Mielke hat schon darauf verwiesen, dass die deutschen Register eine wesentlich breitere Detailtiefe an Informationen geliefert haben. Darüber hinaus ist im deutschen Versorgungskontext sichergestellt, dass die Anwendung der zVT entsprechend abgebildet ist.

Des Weiteren möchte ich darauf eingehen, dass die Vergleiche gegenüber Caterpillar und den europäischen Daten, die wir im Rahmen der Stellungnahme nachgeliefert haben, zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Somit konnten wir zu diesem Zeitpunkt die Daten schlichtweg nicht einreichen. Das haben wir mit der Stellungnahme nachgeliefert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Erdmann. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Mein Thema hat sich erledigt. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Nematian-Samani.

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Mein Beitrag hat sich ebenfalls durch meine Vorredner erübrigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Rückfrage zu dem Studienprogramm des Wirkstoffes. Es laufen noch weitere Phase-III-Studien, MARIPOSA 1, MARIPOSA 2, heißt das, glaube ich. Das heißt, der Wirkstoff wirkt nicht spezifisch nur bei Patienten mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutation, sondern faktisch bei allen EGFR-Mutationen. Verstehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, dass sich Herr Griesinger bewegt. Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das ist eigentlich eine Frage an den pU. Aber ich kann sie gerne beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können das zunächst machen. Dann kann Ihnen Herr Sindern beipflichten.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Im Gegensatz zu den oralen Medikamenten, die an die Tyrosinkinase-Bindungsstelle binden, ist es ein bispezifischer Antikörper, der sowohl EGF-Rezeptor bindet als auch MET. Insofern hat er nicht nur bei Exon-20 eine Wirksamkeit. Da war der höchste Unmet Medical Need. Somit ist hier das Studienprogramm zunächst losgegangen. Er hat aber auch eine Wirkungsweise bei EGF-Rezeptor-mutierten Patienten mit den Common mutations. Es gibt ein Studienprogramm, das genau diese Patientenpopulation targetet. Der Vorteil der bispezifischen Antikörper ist, dass eine häufige Resistenzentwicklung auch eine MET-Alteration betrifft. Die wird durch die Bispezifität des Antikörpers adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Huber, wollten Sie das unterstützen?

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich wollte genau das Gleiche sagen wie Herr Griesinger.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bispezifische Antikörper sind, ist das, was in den nächsten Jahren auf Sie zukommen wird. Wir sind didaktisch so vorgegangen, dass wir mit einer kleinen Entität anfangen, damit Sie auf diese Entität langsam vorbereitet werden. Es wird in nächster Zeit eine Fülle von über 20 Indikationen geben, weil es die Chance gibt, dass mehr als ein Effekt auf die Tumorzelle ausgeübt wird. Insofern ist das eine der kommenden großen Medikamentenklassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nematian-Samani, bitte.

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Vielen Dank. – Herr Professor Griesinger hat es genau dargestellt. Ergänzend zu der Frage von Herrn Jantschak möchte ich die MARIPOSA 1 und 2 kurz erläutern. MARIPOSA 1 bildet Patienten mit Common EGFR Mutation, also L858-Mutationen sowie der Exon-19-Deletion, in der First Line ab. MARIPOSA 2 bildet die Patienten nach frustranter Osimertinib-Therapie in der Second Line ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Hat noch jemand Fragen? – Herr Dr. Köhler.

Herr Dr. Köhler: Wenn wir bei einer neuen Substanzklasse von Chancen sprechen, wie sieht es bei ZNS-Metastasen aus? Kann man dazu schon etwas sagen? Hier haben wir einen großen Bedarf an neuen Chancen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. – Frau Nematian-Samani, bitte.

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Vielen Dank. – Herr Köhler, Sie stellen eine sehr relevante Frage. Bei Amivantamab ist aufgrund der molekularen Größe von 148 kDa von einer ZNS-Penetration nicht auszugehen. Nichtsdestotrotz ist es Gegenstand aktueller Forschung. Zur diesjährigen European Lung Cancer Conference ist ein spannendes Poster vorgestellt worden, bei dem Patienten, die im Rahmen des Progresses intrazerebrale Metastasen ent-

wickelt haben, auch simultan mit stereotaktischer Hirnbestrahlung behandelt worden sind und hierunter die Simultantherapie mit Amivantamab gut vertragen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Köhler, ist das okay?

(Herr Dr. Köhler: Ja, es gibt vielleicht Hoffnung, danke!)

Von dem Poster habe ich noch nichts gehört. Sie sagen, das ist aktuell präsentiert worden?

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Ja, von Trigo et al. auf der diesjährigen ELCC.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Herr Eberhardt, Sie haben etwas in den Chat geschrieben. Vielleicht verbalisieren Sie es für das Protokoll.

Herr Dr. Eberhardt (NOGGO): Ich habe nur darauf hingewiesen, was zu Wirksamkeit und MET und EGFR und bispezifischen Antikörpern gesagt worden ist, was Herr Wörmann auch gesagt hat: Es ist der Versuch einer frühen prophylaktischen Verhinderung einer Resistenzentwicklung. Das ist die Mechanistik, die dahintersteckt, die interessant ist und für uns extrem wichtig wird. Denn wir sehen Resistenzen. Eine solche frühzeitige Kombination ist wie eine Kombinationschemotherapie. Das ist der Gedanke dahinter. Ob sich das in der Praxis bei den unterschiedlichen Targets bewahrheitet, muss man sehen. Aber ich denke, wir haben da Hinweise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Bitte schön, Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Vielen Dank. – Ich wollte ein generelles Statement zu den Registern machen. Es ist schon ausgeführt worden, dass wir in kleinen Entitäten immer mehr Schwierigkeiten haben, prospektiv randomisierte Studien durchzuführen. Insofern werden die Register eine immer größere Wichtigkeit haben, letztendlich gegebenenfalls synthetische Kohorten zu bilden. Das CRISP ist vom IQWiG interviewt worden. Hier konnten relativ hohe Qualitätsstandards nachgewiesen werden. Wir haben nur sieben Patienten eingebracht; von daher habe ich mich zurückgehalten. Aber generell gilt schon, dass die Qualität auch der prospektiven Datenerhebung für solche Vergleiche ganz essenziell ist. Wir hoffen, dass das insgesamt von allen Beteiligten und Stakeholdern dann auch für die Zukunft in dieser Situation gesehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Griesinger. – Weitere Anmerkungen, Fragen? – Keine. Dann würde ich Herrn Dr. Sindern das Wort erteilen. Herr Sindern, bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Vielen Dank. – Ich glaube, in der Anhörung ist deutlich geworden, was hier mit besonderer Therapiesituation gemeint ist. Der hohe medizinische Bedarf ist ersichtlich geworden, aber auch die Limitation der therapeutischen Optionen, die bestehen. Wir haben einen Nicht-RCT-Vergleich vorgelegt. Auf der einen Seite – ich glaube, auch das ist anschaulich geworden – haben wir qualitativ sehr gute Registerdaten, unabhängige deutsche Versorgungsdaten, auf der anderen Seite die ganz frühe Studie aus dem Entwicklungsprogramm von Amivantamab.

Die vorgenommene Confounder-Adjustierung spielt eine große Rolle. Ich denke, wir können sagen, dass Unsicherheit relevant minimiert wird, um dann zu sagen: Der Effekt, den wir im adjustierten Hazard Ratio sehen, ist so groß, dass man sagen kann: Es ist ein Therapieeffekt, der nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden kann. Über alle Analysen, die wir gemacht haben, sieht man konsistent, dass dieser Wert unter 0,5 liegt. Daran sehen wir die Absicherung dafür. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sindern! Ganz herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt oder Fragen beantwortet haben! An die Adresse der Kliniker – Herr Wörmann hat es so schön formuliert –: Die Anzahl der anwesenden Kliniker übersteigt die Zahl der im Augenblick behandelten Patienten. Die entscheidende Frage ist: Wie gehen

wir am Ende des Tages mit diesen beiden klinischen deutschen Registern, die einen relativ hohen Standard haben, um? Daraus abgeleitet ergibt sich alles Weitere. Diese spannende Frage werden wir zu diskutieren haben. Wir werden das, was hier gesagt worden ist, selbstverständlich diskutieren, in unsere Entscheidung einbeziehen.

Ich beende damit diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:50 Uhr