

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Regorafenib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2014
von 11.42 Uhr bis 13.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Meinhardt
Herr Dr. Scheuring
Herr Dr. Schwenke
Herr Tamoschus

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

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Dr. Osowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Rosenfeld
Frau Dr. Krühn

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Fetscher

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.42 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen an all diejenigen, die nicht schon bei der vorherigen Anhörung hier bei uns zu Gast waren, zur Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Regorafenib! Die Anhörung findet ihre Basis in einer Dossierbewertung des IQWiG. Das IQWiG sieht in der Bewertung des vorgelegten, nun neu eingeführten Wirkstoffs einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen bekommen von Bayer Vital GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von Merck Serono GmbH, von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, von der medac GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung als angemeldete Teilnehmer Herrn Meinhardt, Herrn Dr. Scheuring, Herrn Dr. Schwenke und Herrn Tamoschus von Bayer Vital, dann Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von medac – beide waren eben schon da –, dann Frau Dr. Osowski von Merck, dann Frau Dr. Rosenfeld und Frau Dr. Krühn von Sanofi, dann Herrn Professor Ludwig und Herrn Dr. Fetscher von der AkdÄ, dann Herrn Wörmann – er war eben auch schon hier –, sowie Herrn Dintsios und Herrn Rasch, beide eben auch schon da sowie namentlich und per Angesicht von der vorherigen Anhörung bekannt.

Ich weise der guten Ordnung halber wie üblich darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen, deshalb bitte jeweils Namen und Institution bzw. Unternehmen nennen, das Sie vertreten, für das Sie sprechen. Ich weise auch darauf hin, dass wir alle die einzelnen Stellungnahmen, die abgegeben worden sind, gelesen haben. So wäre meine herzliche Bitte, uns auf die wirklich zentralen Fragestellungen zu beschränken, die streitig sind im Lichte der Dossierbewertung des IQWiG und im Lichte der einzelnen Stellungnahmen.

Für mich wäre heute vor allen Dingen interessant, in der Anhörung über die Fragestellung zu diskutieren, wieso relativ viele Patienten – zwischen 27 und 29 Prozent – weiter mit anderen Therapien behandelt worden sind. Also, wieso diese Patienten eben nicht refraktär gegenüber anderen Therapien waren und ob hier möglicherweise ein Widerspruch zur Zulassung liegt, die eben für die Anwendung voraussetzt, dass die Patienten refraktär gegen andere Therapien sind. Selbstverständlich können wir aber auch die anderen adressierten Punkte intensiv diskutieren.

Meine Vorstellung wäre, dass der pharmazeutische Unternehmer kurz einführt, auf die zentralen Fragestellungen eingeht und wir dann in die Frage- und Diskussionsrunde einsteigen. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Tamoschus.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ganz herzlichen Dank, Herr Vorsitzender. Herzlichen Dank auch für das zahlreiche Erscheinen hier und das große Interesse an der heutigen Anhörung. Danke auch für die kurze Einführung in das, was für Sie hier von großem oder besonderem Interesse ist. Wir freuen uns, dass wir noch einmal die Möglichkeit haben, detailliert mit Ihnen allen zu dem Wirkstoff Regorafenib in den Dialog zu treten.

Bevor ich den Wirkstoff ein bisschen charakterisiere und einordne, möchte ich ganz kurz unser Team, mit dem wir heute angereist sind, vorstellen: ganz links Dr. Urban Scheuring, der bei uns in der Medizin den Bereich Onkologie und Infektiologie leitet, Dr. Carsten Schwenke, der uns ganz intensiv als Biostatistiker insbesondere beim Modul 4 unterstützt hat, zu meiner Rechten Michael Meinhardt, der den Bereich Gesundheitsökonomie bei uns leitet, somit mit der Epidemiologie, mit den Therapiekos-

ten und auch mit den Methoden sehr vertraut ist. Mein Name ist David Tamoschus, ich vertrete den Bereich Market Access in der Onkologie. Ich habe somit das vorliegende Nutzendossier und auch die hier vorliegende Stellungnahme koordiniert.

Ganz kurz möchte ich, wie gesagt, noch einmal auf das Krankheitsbild und die Indikation eingehen, über die wir heute sprechen. Die Indikation metastasiertes kolorektales Karzinom, also metastasierter Darmkrebs, ist eine Erkrankung, die sehr häufig vorkommt: 60.000 Neuerkrankungen jährlich, bis vor kurzem auch noch mit steigenden Inzidenzraten und bei den Frauen an zweiter, bei den Männern an dritter Stelle der Krebserkrankungen. Darüber hinaus ist sie aber auch eine häufige Todesursache: nämlich bei den Frauen an der dritten und bei den Männern an der zweiten Stelle unter den Krebserkrankungen, die zum Versterben führen. In den letzten 20 Jahren hat sich allerdings eine ganze Menge getan, auch was das Gesamtüberleben oder den Überlebensvorteil angeht, insbesondere auch im Stadium IV, über das wir heute sprechen. Stadium IV dieser Erkrankung ist gekennzeichnet durch Fernmetastasierung und wird normalerweise mit einer sehr schlechten Prognose des Krankheitsverlaufs assoziiert. Es gab aber in den letzten 15 bis 20 Jahren eine ganze Menge Innovationen, die dazu geführt haben, dass Überlebensvorteile auch in diesem Stadium generiert werden konnten. Es kamen neue Chemotherapeutika, es kamen zielgerichtete Substanzen auf den Markt, beispielsweise die EGFR-gerichteten Antikörper und im letzten Jahr das Afibercept. Letztendlich ist es ein Fortschritt in ganz, ganz vielen kleinen Schritten. Es sind also nie ganz große Schritte gewesen oder einzelne deutlich hervorzuhebende, sondern wirklich viele kleine Schritte mit Überlebenszeiten von durchschnittlich ein bis zwei Monaten, die aber letztendlich für den Patienten eine enorme Bedeutung haben, da sie ihm eben in den letzten Jahren doch noch eine längere Lebenszeit auch noch in diesem Stadium verschafft haben, die man eben mit Freunden, mit Verwandten verbringen kann und in der man sein Leben noch mal ordnen kann.

In einem sehr späten Therapiestadium zeigt also Regorafenib auch noch einmal einen Überlebensvorteil, in einem Stadium, in dem der Patient – Sie hatten es eben auch angesprochen – alle Therapien bereits durchlaufen hat, nur noch palliativ behandelt wird. Das Ganze ist ja auch Teil des Labels dieses Produktes, dass es nach Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapien, nach den Anti-VEGF-Therapien oder auch den Anti-EGFR-Therapien eingesetzt wird oder eben dann, wenn der Patient dafür nicht mehr geeignet ist, also typischerweise entsprechend den Leitlinien nach der dritten oder vierten Therapielinie. Das sollte sicherlich auch bei der Einordnung des Überlebensvorteils beachtet werden. Es gibt also keine anderen Substanzen mehr in diesem Stadium mit einer nachgewiesenen Überlebensverlängerung.

Wie funktioniert Regorafenib? Ich denke, darauf braucht man nicht zu detailliert einzugehen. Es ist ein Multikinase-Inhibitor. Der Wirkstoff hemmt also die Aktivität unterschiedlicher Kinasen in der Angiogenese, in der Onkogenese, aber eben auch solcher, die am Mikromilieu des Tumors beteiligt sind. Es ist auch das erste oral zu verabreichende Arzneimittel bzw. die erste oral zu verabreichende zielgerichtete Substanz beim mCRC, also beim kolorektalen Karzinom, was auch eine entsprechende Erleichterung für den Arzt und auch für den Patienten darstellt.

Jetzt möchte ich natürlich auch gerne, wie Sie sicherlich erwarten, auf ein paar Punkte eingehen bezüglich der vorliegenden IQWiG-Bewertung. Ich denke, das ging auch schon zum Teil aus unserer umfangreichen Stellungnahme so hervor. Es gibt zwei Themen, die wir gerne intensiver mit Ihnen besprechen möchten: zum einen insbesondere die Bewertung auf der Nutzen- und auch auf der Schattenseite und deren Saldierung, zum Zweiten aber eben auch die Einschätzung der Ergebnissicherheit, insbesondere den Ausschluss von Antitumortherapien, der hier vom IQWiG im Rahmen der CORRECT-Studie angesprochen wurde.

Zum ersten Themenpunkt von unserer Seite. Das Thema Wirksamkeit, Efficacy, habe ich ja bereits kurz angesprochen: ein beträchtlicher und signifikanter Überlebensvorteil in einem späten Therapiestadium, erstmalig ein großer Vorteil sicherlich hier für den Patienten. Wir freuen uns natürlich, dass auch das IQWiG diesen beträchtlichen Nutzen entsprechend gesehen hat.

Wir haben uns deutlich schwerer getan, der Bewertung der Nebenwirkungen, also der Schadenseite, durch das IQWiG zu folgen. Ich möchte einfach mal ein paar Punkte nennen.

Die Grad-1- und -2-Nebenwirkungen, die nicht in die Betrachtung mit eingeflossen sind, sind unseres Erachtens durchaus patientenrelevante Endpunkte, insbesondere sind im Methodenpapier des IQWiG entsprechende Signifikanzparameter bzw. Schwellenwerte dargestellt, die von Regorafenib erfüllt werden. Wir möchten natürlich auch festhalten, dass in beiden Graden, Grad 1 und 2, Regorafenib einen signifikant geringeren Schaden aufweist, im Grad 1 sogar einen beträchtlich geringeren. Auch in den Graden 4 und 5, also den höheren Schadengraden, werden keine signifikanten Unterschiede zwischen Regorafenib und dem Placeboarm gezeigt. Es bleiben also ausschließlich die Grad-3-Schäden, die hier negativ betroffen sind. Zu deren Therapierbarkeit, die im Allgemeinen sehr gut ist, haben wir uns ja bereits im Dossier und dann in der Stellungnahme noch einmal deutlich detaillierter geäußert. Die Schäden sind auch reversibel, nehmen über die Zeit ab, und es sind auch keine Mehrabbrüche aufgrund dieser Grad-3-UEs vorzuweisen. Ganz zuletzt zeigen sich auch keine signifikanten Unterschiede in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, sodass wir in der Gesamtbetrachtung der Schäden hier sicherlich kein erhebliches Ausmaß erkennen. Es ist eben auch nicht nachvollziehbar, warum hier sehr selektiv diese Grad-3-Schäden als einzige in diese Gesamtbetrachtung letztendlich mit einbezogen wurden.

Sie haben ja schon diverse Diskussionen in der Hinsicht in vielen anderen Verfahren geführt. Es war da so, beispielsweise bei Ipilimumab, dass die Therapierbarkeit der UE letztendlich sehr positiv einbezogen wurde. Ich glaube, auch bei Crizotinib wurde die Gesamtrate der UE zumindest in die Gesamtbetrachtung eingeschlossen, auch wenn sie keine signifikanten Unterschiede zeigte. Für uns bleibt letztendlich in der Saldierung ein beträchtlicher Nutzen aufgrund des nachgewiesenen signifikanten Überlebensvorteils für den Patienten stehen.

Zur Einschätzung der Ergebnissicherheit. Hier zitiere ich gerne einmal aus der Bewertung des IQWiG, das die Herabsetzung maßgeblich wegen des Ausschlusses der Antitumorthérapien in BSC vorgenommen hat. Dazu möchten wir gern kurz unsere Perspektive darstellen.

Zum einen gibt es keine evidenzbasierte Antitumorthérapie mit nachgewiesener Wirkung in diesem fortgeschrittenen Therapiestadium, sondern es wird von einer rein palliativen Versorgung ausgegangen. Das Ganze wurde auch im Beratungsgespräch mit dem G-BA so bestätigt. Ich zitiere hier auch gern noch mal, dass keine weiteren antineoplastischen Therapien regelhaft infrage kommen. Das haben wir damals so festgehalten.

Zum Zweiten ist das Ganze auch klinisch und ethisch sicherlich nicht vertretbar, insofern ich davon ausgehen muss, dass ich keine nachgewiesene, keine evidente Wirksamkeit, aber eben durchaus große Nebenwirkungen im Rahmen dieser antineoplastischen Therapien zu erwarten hätte.

Auch als BSC-Thérapie sind die Antitumorthérapien wissenschaftlich nicht validiert, sodass wir auch zu diesem Punkt gerne festhalten möchten, dass wir für dieses Arzneimittel, auch wenn wir die EMA-Kriterien, die wir in der Stellungnahme noch einmal deutlich als vollständig erfüllt dargelegt haben, hinzuziehen, weiterhin aufseiten der Ergebnissicherheit einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen reklamieren.

Für uns sind das zur Einführung zwei sehr wichtige Punkte gewesen, die wir heute auch gerne intensiver mit Ihnen diskutieren möchten. Ich hoffe, das entspricht zum Teil zumindest auch Ihrem Interesse. Herr Vorsitzender, Sie hatten auch andere Punkte angesprochen. Ich schlage vor, wir gehen in den Dialog zu diesen Punkten und zu allen Punkten, die Sie noch interessieren, über. Ich gebe damit erst einmal wieder an Sie zurück, Herr Vorsitzender. – Herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich frage zunächst einmal in die Runde: Gibt es dazu Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Ich habe zwei Fragen. Zum einen: Die Vergleichstherapie, wenn man mal so will, ist Best Supportive Care. Also ist es ja im Grunde genommen eine Add-on-Therapie; denn das bleibt ja erhalten. Insofern wäre es für mich theoretisch erst einmal gar nicht zu erwarten, dass die Nebenwirkungen geringer sind, wenn ich ein zusätzliches wirksames Medikament gebe. Deshalb verwundert es mich schon, warum die Nebenwirkungen in der Stufe 1 und 2 geringer sind. Das würde ja nur dann möglich sein, wenn die Best Supportive Care vermindert wird und diese Therapie eben Schäden macht. Nur dann gibt es für mich einen logischen Zusammenhang. Damit wäre also in einer dieser Kategorien eine Zunahme der Nebenwirkungen sicher noch vertretbar.

Meine zweite Frage: Die Overall-Survival-Verlängerung beträgt ja 45 Tage, damit fast genauso lang wie die in der Studie durchgeführte Therapie mit wohl 49 Tagen. Jetzt ist für mich die Frage: Wann wird die Therapie abgebrochen? Ist die Therapie bei den 196 Tagen am Anfang, sind das die ersten Tage, die letzten oder in der Mitte, oder gibt es überhaupt ein Kriterium, wann die Therapie abgebrochen werden sollte? Und warum wurde sie nur sieben Wochen durchgeführt?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zunächst zu Ihrer ersten Frage. Das ist eine gute Frage. Wir haben natürlich geschaut, ob in den Nebenwirkungen Grad 1, Grad 2 irgendetwas heraussticht bei den Nebenwirkungen in dieser Gruppe unter Best Supportive Care, konnten aber nichts generell Hervorstechendes identifizieren. Es kann natürlich sein, dass sich die Nebenwirkungen da insgesamt teilweise aufsummieren. Aber es liegt natürlich auch an der Methodik, dass in diesen Studien immer die höchste Stufe, der höchste Grad dokumentiert wird und dass damit eben bei Verum-Substanzen, also solchen, die ein Nebenwirkungsprofil haben, ein höherer Grad heraustritt wie hier im Fall von Regorafenib mit Grad 3. Man muss natürlich dazusagen, dass diese Nebenwirkungen erwartet waren. Es entspricht voll dem Profil, was auch andere Multikinase-Inhibitoren, zum Beispiel Sorafenib oder Sunitinib, zeigen. Die Nebenwirkungen – man hat da schon eine große Erfahrung – sind also gut behandelbar, sie sind reversibel. Wenn man Dosisreduktion macht oder eben auch eine kurze Therapiepause, dann kann man das gut in den Griff bekommen. Sie treten vor allen Dingen im ersten Monat, in den ersten zwei, drei Wochen auf, nehmen dann sogar unter Therapie ab. Es ist also nichts Außergewöhnliches, was da zum Vorschein kam.

Als Zweites hatten Sie, wie ich glaube, gefragt, wie Tumorprogress in dieser Studie festgestellt wurde. Das war eben ein radiologischer Progress in Computertomographien oder Kernspintomographien, ob der Tumor signifikant nach RECIST-Kriterien gewachsen war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann, Nachfrage.

Herr Dr. Heckemann: Ich muss noch einmal nachfragen. Meine Frage war: Warum wurde sieben Wochen behandelt – die Überlebenszeit insgesamt war ja 196 Tage –, und wann wurde dann abgebrochen? Sicher wurde nicht bis zum Tode behandelt, aber die sieben Wochen erscheinen mir doch relativ kurz. Es muss ja ein Kriterium gegeben haben, dass man nicht weitermacht.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Das Kriterium war eben radiologische Progression des Tumors, was mit Computertomographien festgestellt wurde. Dann wurde die Therapie beendet, weil es eben keinen Sinn machte, weiter zu therapieren, wenn der Tumor trotz Therapie wächst. Aber die Studie hat natürlich das Gesamtüberleben über diesen Zeitpunkt hinaus beobachtet; und da stellt sich eben dieser signifikante und patientenrelevante Vorteil der Regorafenib-Therapie deutlich dar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nächste Nachfrage.

Herr Dr. Heckemann: Sieben Wochen sind Durchschnitt. Von wie viel bis wie viel Tage oder Wochen hat es die Therapie gegeben?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Das war ganz variabel. Es gab Patienten, die sehr stark von der Therapie profitiert haben. Das war allerdings eine kleinere Subgruppe, größenordnungsmäßig im Bereich von etwa 10, 15 Prozent, die über etliche Monate, sechs bis zwölf Monate, sogar teilweise über ein Jahr hinaus von der Therapie profitierte.

Ich möchte noch hinzufügen zum progressionsfreien Überleben, was ja auch an diesem Endpunkt „Radiologische Progression“ dranhängt: Dieser PFS-Endpunkt hat unseren primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ gestützt. Eine 51-prozentige Risikoreduktion war beim PFS verzeichnet worden, die dann auch den primären Endpunkt mit einer 23-prozentigen Risikoreduktion beim Gesamtüberleben ganz klar stützt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist die Frage damit beantwortet, Herr Heckemann? – Bevor ich Herrn Kaiser das Wort gebe, habe auch ich eine Frage. Sie haben ja eben in Ihrer Einführung selber gesagt, der Fortschritt vollzieht sich hier in kleinen Schritten. Das wissen wir alle; wir sprechen hier nicht über Lebensverlängerung von einem Jahr oder neun Monaten oder so etwas, sondern eben über relativ kurze Zeiträume, das heißt über einen jetzt bezogen auf den einzelnen Patienten möglicherweise signifikanten Überlebensvorteil, aber in der Gänze betrachtet dann doch relativ geringen Überlebensvorteil. Wir nehmen auf Basis der Studiendaten zur Kenntnis, dass wir relativ niedrige objektive Ansprechraten haben. Wir sehen in der Studie, dass wir ein Patientenkollektiv haben, das sich durch ein junges Alter relativ zum mittleren Erkrankungsalter auszeichnet. Wir sehen, dass wir es nur mit Patienten ECOG-Status 0 oder 1 zu tun haben. Wir haben das Problem, dass zwischen 25,7 und 29 Prozent der Patienten weiterhin noch andere Therapien in Anspruch genommen haben. Das heißt, wir haben eine Reihe von Dingen, die, sage ich mal, sehr differenziert betrachtet werden müssen mit Blick auf das, was am Ende an Ergebnisqualität herauskommt.

Wir haben aber mit Blick auf diese für mich relativ geringen Effektstärken – das wird ja von der AkdÄ aus meiner Sicht zu Recht adressiert – relativ dünne, genauer gesagt, relativ wenige Daten zu den Lebensqualitätsparametern der Patienten, zu den tumorbedingten Symptomen, zur Frage, ob es tatsächlich eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten gibt. Das sind für mich Dinge, die insbesondere dann wichtig werden, wenn man es auf der anderen Seite nur mit ganz marginalen Veränderungen beim Überlebensvorteil zu tun hat. Sie sagten zwar: Ja, da hat man statistisch im Median noch 1,4 Monate länger, um die Zeit eben mit Freunden oder wem auch immer zu verbringen, um sein Leben zu ordnen. Das setzt aber voraus, so schön das klingt, dass ich aufgrund der tumorbedingten Symptomatik überhaupt imstande bin, diesen Zeitraum von 1,4 Monaten zum Zusammensein mit Freunden etc. pp. oder zur Ordnung meines Lebens zu nutzen, und nicht im palliativen Zustand bin.

Wir haben es ja mit einer hochtoxischen Substanz zu tun. Wir beobachten des Weiteren, dass es möglicherweise aufgrund dieser Toxizität im hier in Rede stehenden Arm zu schwerwiegenden Ne-

benwirkungen, Arzneimittelinteraktionen der Stufe 3 kommt. Vor diesem Hintergrund stellt sich für mich die Frage, ob und in welchem Umfang Sie möglicherweise an der Stelle eben auch noch etwas zu der Fragestellung Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik, Verbesserung gesundheitsbezogener Lebensqualität etc. pp. vertieft darstellen können. Das ist für mich der entscheidende Punkt. Je geringer der mediane Überlebensvorteil, umso dichter muss dann eben an anderer Stelle zumindest ein Vorteil gezeigt werden. Da fehlt mir noch einiges, wenn ich mir die jetzt vorliegenden Unterlagen anschau. Wenn Sie dazu vielleicht etwas sagen könnten? – Bitte schön, Herr Scheuring. Danach Herr Kaiser.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zunächst sind wir eigentlich ganz froh, dass wir Lebensqualitätsdaten für diese Studie und diese Entwicklung vorlegen können. 50 Prozent aller Phase-III-Entwicklungsstudien beinhalten das nämlich nicht. Hinzu kommt noch, dass wir bei der Lebensqualität, mit zwei Instrumenten betrachtet, insgesamt keine signifikante Differenz gesehen haben zwischen einer wirksamen Substanz und Placebo, also ohne Nebenwirkung. Das ist schon ein Erfolg, würde ich mal sagen, für so eine Substanz.

Sie haben sie „hochtoxisch“ genannt. Ich widerspreche dem als Hämatologe/Onkologe. Ich würde schon sagen: Das ist nicht so toxisch wie eine Chemotherapie. Natürlich haben wir hier ein Nebenwirkungsprofil, was aber schon gut umrissen, gut charakterisiert ist und was man wirklich gut klinisch handhaben kann. Also insofern würde ich die Grad-3-Nebenwirkungen nicht so schwer ins Gewicht fallen lassen, weil sie eben reversibel sind, kurzfristiger existieren, es ein gutes sofortiges Wiederansprechen bei Dosisreduktion gibt, zum Beispiel im Gegensatz zu Polyneuropathien, peripheren Neuropathien, die über Monate bis Jahre anhalten würden. Dann muss man hinzufügen, dass es bei Grad-4-, Grad-5-Nebenwirkungen nicht signifikante Unterschiede zur Placebogruppe gab. Grad 5 ist ja mit Todesfolge. Das wäre ja sowieso schon im Overall Survival abgebildet, wenn es denn der Fall wäre. Ich denke, man muss bei der Abwägung doch sehen, dass da deutliche Ebenenunterschiede zwischen Gesamtüberleben auf der einen Seite und Grad-3-Nebenwirkungen auf der anderen Seite bestehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fetscher zu der Fragestellung und dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Wir möchten ganz kurz voranschicken: Best Supportive Care ist der Standardvergleich in diesem Bereich. Das passt dann, wenn nicht alle Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind. Das ist hier nicht der Fall, weil zum Beispiel nur etwas über 50 Prozent der Patienten das wirksamste Medikament überhaupt, nämlich Oxaliplatin, hatten; auch andere Medikamente wurden in der Vorbehandlung nicht ausgeschöpft und – Sie haben darauf hingewiesen – in der Nachbehandlung auch nicht. Best Supportive Care ist hier sozusagen klinisch nicht gegeben.

Die Patientensituation – auch diese hatten Sie angesprochen – ist nicht unerheblich. Die Patienten sind jünger, und etwa die Hälfte der Patienten in diesem Stadium ist ausgeschlossen, weil sie kränker sind. Kein Medikament für Leute in Not.

Aber das eigentlich spannende Thema ist jetzt die Nebenwirkung. Da bin ich ein bisschen erstaunt, wenn ich mir die Auswertung anschau. Hand-Fuß-Syndrom 47 Prozent gegen 8 Prozent, Grad 3 83 Prozent gegen 1 Prozent. Das sind ja keine irrelevanten Nebenwirkungen, und das Paper selbst weist darauf hin, wahrscheinlich auf Hinweis eines Reviewers – Herr Grothey war da auch ein bisschen in Not –: Die von der Studie angewendeten Mittel zur Messung der Lebensqualität schließen bestimmte Nebenwirkungsprobleme komplett aus, zum Beispiel das Hand-Fuß-Syndrom, als das viel-

leicht relevanteste. Das gibt er ja selber zu. Da hätten uns die PROs ein bisschen mehr gebracht, weil da alles drin ist.

Schließlich 8 Todesfälle gegen 2. Das sind irreversible Endpunkte; da können Sie nichts mehr reparieren. Dabei handelt es sich um toxische, unter anderem einen Leberausfall. Das ist ein Risiko, mit dem wir bei jeder Substanz leben müssen, von Aspirin angefangen. Aber 8 gegen 2 ist statistisch nicht relevant, weil hier ein 2 zu 1 randomisiertes Verfahren hilft, die Relevanz klein zu halten. Für Kliniker ist das allerdings nicht irrelevant.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte insbesondere auf den Punkt noch einmal zu sprechen kommen, ob Nebenwirkungen Grad 1 und 2 relevant sind oder nicht. Ich denke, dass wir vermutlich schnell Einigung erzielen werden: Je höher der Grad ist, umso größer ist die Relevanz. Es kann bestimmte Nebenwirkungen geben, wo man sich aufgrund der Definition in der CTCAE fragen kann, ob das wirklich eine derartige Relevanz hat, ja oder nein. Wir haben deswegen ja im Bericht für die CTCAE-Grad-3-Nebenwirkungen zum einen alle entsprechenden Entitäten dargestellt, sodass sich jeder vorstellen kann, was sich eigentlich dahinter verbirgt. Zum anderen haben wir auch noch einmal dargestellt, was sich eigentlich hinter den Ereignissen verbirgt, die einen besonderen Unterschied zuungunsten von Regorafenib zeigen. Ich muss ehrlich sagen, dass ich nichts verharmlosen würde, was bei den Patienten zu schwerer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führt, und zwar in einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Regorafenib. Da wäre ich zurückhaltend, zu sagen: Das ist irgendwie alles beherrschbar. Das ist also ein Problem für die Patienten, und, wie ich denke, auch eine schwere Nebenwirkung.

Ich komme zurück auf CTCAE-Grad 1 und 2: Sie haben, Herr Scheuring, als Sie das geschildert haben, im Grunde genommen schon einen wichtigen Hinweis gegeben, nämlich dass die Auswertungsmethodik überhaupt keine Aussagen dazu erlaubt, wie häufig Grad-1- oder Grad-2-Ereignisse in dieser Studie im Vergleich zwischen den beiden Gruppen aufgetreten sind. Entsprechend Ihrer Methodik haben Sie nämlich alle Patienten gezählt, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis gehabt haben, und haben dann die Zahlen nach der höchsten gemessenen Kategorie benannt. Aber diejenigen, die ein Grad-3-Ereignis hatten, können selbstverständlich auch ein Grad-1- oder Grad-2-Ereignis gehabt haben. Diese haben Sie bei Ihrer Auswertung überhaupt nicht dazugezählt. Leider gibt es das weder im Studienbericht noch in Ihrer Stellungnahme. Es ist für die Grad-3- und Grad-4-Ereignisse nicht ein so großes Problem, weil darüber ja nicht mehr viele Grade existieren und sich auch nicht viele Patienten in den Graden darüber befinden. Für Grad 1 und Grad 2 bedeutet das, dass das nicht interpretierbar ist. Haben Sie denn Daten dazu, bei wie vielen Patienten tatsächlich, inklusive derjenigen, die auch ein Grad-3-, 4- oder 5-Ereignis hatten, ein Grad-1- oder 2-Ereignis aufgetreten ist?

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Dazu kann ich von der Datenfront etwas sagen. Es ist so, dass man sich gemäß der Methodik für die Nebenwirkungen als solche den höchsten Schweregrad anschaut, den der Patient in der Studie berichtet hat. Bleiben wir beim Beispiel Kopfschmerzen: Wenn ein Patient leichte Kopfschmerzen hat und sie weiter steigen, dann nimmt man halt den höchsten Schweregrad, der auftritt. Soll andersherum heißen: Wenn man sich alle Patienten anschaut, die eine Grad-1-Nebenwirkung hatten, dann sind natürlich die Patienten nicht mit eingerechnet, die dann danach noch einen höheren Schweregrad haben. Das heißt letztendlich aber nur – „nur“ in Anführungszeichen –, dass es eine Verschiebung des Schweregrades der Nebenwirkung als solche gab.

Man hat zwangsläufig, weil es ja eine wirksame Therapie ist, mehr Nebenwirkungen, als wenn man nur BSC alleine hat – das Thema hatten wir ja heute schon –, weil es eben eine Add-on-Therapie ist.

In diesem Fall bedeutet das, dass die Nebenwirkungen, die auftreten und auch unter BSC auftreten, unter Regorafenib einen höheren Schweregrad haben, es also eine Verschiebung gibt. Das heißt aber auch, dass man die Grad-3-Nebenwirkungen eben nicht separat betrachten kann. Es ist zwar so, dass bei Regorafenib Grad-3-Nebenwirkungen auftreten – ja, die Nebenwirkungen, die auftreten, sind tendenziell eher schwerer –, aber unter BSC treten eben auch Nebenwirkungen auf; und die muss man eben mitbetrachten. Diese sind in der Regel eben nur Grad 1 oder 2, aber sie treten auch auf; und das, denke ich, darf man nicht einfach vernachlässigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, dann Frau Müller.

Herr Dr. Kaiser: Ich denke, diese Darstellung ist nicht sachgerecht, und zwar aus dem Grunde, weil Sie dann davon ausgehen, dass jeder Patient nur genau ein unerwünschtes Ereignis hat, also sagen wir mal Kopfschmerz, und der eine Patient hat das mit dem Grad 1 und der andere mit dem Grad 3. Sie müssten aber zählen, dass auch ganz andere Nebenwirkungen auftreten. Es tritt ja auch ein sogenanntes Hintergrundrauschen auf. Sie stellen als unerwünschtes Ereignis innerhalb dieser Studie nicht unbedingt tatsächliche Nebenwirkungen fest. Es können ja auch Krankheitsfolgen sein, es kann ein sogenanntes Hintergrundrauschen sein, also Kopfschmerzen etc. Durch den statistisch signifikanten Unterschied sehen Sie den Nachteil von Regorafenib. Durch Ihre Methodik eliminieren Sie bei denjenigen, die ein Ereignis mit Grad 3, 4 oder 5 haben, jegliches Hintergrundrauschen und produzieren damit künstlich einen Unterschied im Bereich 1 und 2. Das ist schlicht und einfach keine sachgerechte Auswertung, dann zu sagen, es treten mehr Nebenwirkungen des Grades 1 auf. Das können Sie aus Ihren Daten nicht sagen.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Das Problem ist, dass man die Grad-3-Nebenwirkungen nicht singularermaßen einzeln betrachten sollte, sondern sich den gesamten Komplex Nebenwirkungen anschauen muss. Wenn man das tut, kann man eben nicht verschweigen, dass es unter BSC Nebenwirkungen gibt; und die sind in der Regel Grad 1, 2, also eher leichtere Nebenwirkungen. Es gibt im Studienreport natürlich auch Tabellen dazu, welche Einzelnebenwirkungen mit welchem Grad auftreten. Wir haben ja auch im Dossier dargestellt, welche Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen auftreten und in welcher Häufigkeit, sodass ein Gesamtbild da ist. Der Methodik wegen schauen wir uns natürlich die Einzelgrade an, aber in der Gesamtschau, in der Gesamtbewertung nehmen wir alles mit auf. Das heißt, wir schauen uns an, wie viele Nebenwirkungen auftreten. Diese sind bei BSC eher nicht so schwer, unter Regorafenib sind sie schwer, aber insgesamt zeigt sich dann ein Gesamtbild; und dieses Gesamtbild muss man im Vergleich zum Gesamtüberleben betrachten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig, dazu?

(Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nicht direkt dazu!)

Dann nehme ich Sie in die Reihe. Wir haben jetzt Frau Müller, Frau Teupen und dann Herrn Ludwig.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich gehe jetzt nicht auf die Diskussion, die Sie ja eh weiter führen, ein, habe aber eine kleine Anmerkung. Ich kenne es eigentlich so, dass man sich in der Regel Grad 3 plus Grad 4 ansieht und Grad 1 und Grad 2 eigentlich nur dann, wenn es diese nicht gibt, und dass man die nicht gegeneinander aufrechnet.

Meine Frage ist eigentlich eine andere. Ich weiß nicht, wer das beantworten möchte. Es wurde ja hier thematisiert, dass in dieser Studie ungefähr 50 Prozent der Patienten, obwohl sie ja relativ jung, im relativ guten Allgemeinzustand sind – diese Patientengruppe hat damit allerdings nur eine begrenzte externe Validität hat, wenn ich das richtig verstanden habe –, noch keine Oxaliplatin-basierte Chemo-

therapie hatten. Ein bestimmter Prozentsatz der Patienten, über ein Fünftel, hat dann im Nachgang noch einmal eine Antitumortherapie erhalten. Ich würde gerne wissen, wie da der Zusammenhang ist und was die bekommen haben – vielleicht steht es drin; ich habe es jetzt nicht so präsent –, also ob die wirklich eine Chemotherapie bekommen haben, also ob FOLFOX, FOLFIRI noch infrage kam – wenn ja, ist die Frage, ob die Verumtherapie wirklich indikationsgerecht eingesetzt wurde –, oder ob sie eine entsprechende Anti-EGFR- oder Anti-VEGF-Therapie bekommen haben. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal was sagen.

Dann noch eine Frage an die DGHO bzw. an diejenigen, die sich dazu äußern möchten: Wie häufig kommt es vor, dass, wenn in einem bestimmten Therapiestadium – wir haben ja wirklich eine Last-Line-Therapie – einmal die Entscheidung gefallen ist, keine antineoplastische Therapie mehr durchzuführen – das ist ja das, was wir hier haben, was hier zur Verfügung steht –, im Nachgang, sozusagen wenn ein Progress da ist, doch die Entscheidung fällt, noch einmal eine durchzuführen?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zunächst zu Ihrem ersten Punkt und auch zu dem Punkt von Herrn Fetscher, dass 50 Prozent keine Oxaliplatin-Therapie erhalten hatten. Man muss festhalten: Die Patienten hatten alle Standardtherapien ausgeschöpft. Das kann natürlich bedeuten, dass Oxaliplatin nicht indiziert war. Dafür gibt es ja auch Kontraindikationen; es gibt Patienten, die in einem Zustand sind, der das vielleicht nicht erlaubt, die vielleicht auch von sich aus wünschen, eine mildere Therapie zu erhalten, Gruppe-3-Patienten. Aber natürlich spielt es auch eine Rolle – teilweise hatten die Patienten ja schon eine adjuvante Therapie vorweg –, schon so vorchemotherapiert zu sein, so dass dann vielleicht der Arzt die Entscheidung getroffen hat, der Patient verträgt das nicht mehr. Wir haben ganz klar Patienten von der dritten bis zur neunten Therapielinie in dieser Studie. Das heißt, die hatten vorher alles wirklich ausgeschöpft, was dem behandelnden Arzt und dem Patienten selbst Sinn zu machen schien. Jetzt kommt natürlich Ihre Frage, warum die danach noch mit Antitumortherapien behandelt worden sind. Dazu muss man sagen – das ist in der Onkologie häufig der Fall –, dass die Patienten sozusagen nach dem letzten Strohalm greifen, verzweifelt sind und noch etwas unternehmen wollen und dann hier und da eben auch eine etwas mildere Chemotherapie gemacht wird. Es existiert aber keine evidenzbasierte Datenbasis dafür, dass die das Gesamtüberleben verlängern würde oder tatsächlich einen signifikanten Effekt in einer Phase-III-Studie haben kann.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich gehe gleich darauf ein, wollte aber noch zwei, drei Punkte ergänzen. Zunächst zu den allgemeinen Aspekten. Dass nicht detailliert auf die Wirkungsweise eingegangen wird, hat einen ganz einfachen Grund: Sie ist nicht bekannt. Das wird auch in der zulassungsrelevanten Studie betont. Man sollte, wie ich glaube, auch in diesem Kreis noch einmal ganz klar machen: Wir haben natürlich einen Bedarf an weiteren Therapieoptionen, auch in der Second Line. Schon in der Third Line fragt man sich häufig, ob überhaupt noch eine spezifische Therapie erfolgen sollte oder nicht eher eine sehr gute palliativmedizinische Betreuung.

Wir wissen auch, dass die Vielzahl der Tyrosinkinase-Inhibitoren, relativ leicht zu entwickelnde Arzneimittelmoleküle, häufig der Heterogenität einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung in keiner Weise gerecht werden können. Die Bezeichnung „Multikinase-Inhibitor“ klingt gut, klingt nach Innovation. Multikinase-Inhibitor bedeutet in dieser Situation aber in keiner Weise, dass irgendwelche für das Tumorstadium relevanten Kinasen wirklich gehemmt werden. Wenn man das wüsste, wüsste man ja, wie Regorafenib in dieser Situation wirkt, und würde die entscheidenden genetischen Veränderungen natürlich viel gezielter angreifen können. Deswegen ein „Cave!“ Allein die Tatsache, dass eine Substanz oral zu verabreichen ist und mit dem Label „Multikinase-Inhibitor“ auf den Markt kommt, bedeutet keineswegs, dass es sich für den Patienten positiv auswirkt.

Nächster Punkt: Man kann dem Hersteller sicherlich nicht zum Vorwurf machen, dass er zu diesem Zeitpunkt keine Biomarker identifiziert hat. Aber gerade, wenn ein Wirkstoff so geringe Effektstärken hat – 1,4 Monate Lebensverlängerung an einem sehr selektierten Patientengut, 7 Tage progressionsfreies Überleben, 1 Prozent Ansprechrate; das heißt konkret eigentlich kaum Ansprechen gegenüber Best Supportive Care –, gerade in solch einer Situation würde man sich als Kliniker wünschen, dass wir irgendetwas hätten, woran wir uns orientieren können, um Patienten die Grad-3-Nebenwirkungen in dieser palliativen Situation zu ersparen. Das wird mittelfristig sicherlich eine Aufgabe sein.

Bei einem Punkt, Herr Scheuring, muss ich Ihnen doch widersprechen. Ich glaube, Oxaliplatin hat sich bei allen klinisch tätigen Onkologen als eine sehr wertvolle Substanz erwiesen. Ich frage mich wirklich, wenn ich mir die entsprechende Tabelle anschau, nach der 80 Prozent Bevacizumab und 50 Prozent Oxaliplatin bekommen haben, ob nicht die ganz einfache Erklärung dafür, warum sie nicht mit Oxaliplatin behandelt wurden, lautet: weil insgesamt 114 Zentren in 16 Ländern für diese Studie rekrutiert haben. Ich kann mir als jemand, der schon 30 Jahre Onkologie betreibt, schwer vorstellen, wie man solche, häufig auf sehr unsicheren Befunden basierende Therapieentscheidungen so standardisiert, dass man sicher sein kann, dass die Patienten wirklich vorher mit allen möglichen Therapieoptionen, die etabliert sind und für die es Evidenz gibt – anders als wie für Regorafenib –, vorbehandelt wurden. Ich glaube, es ist einfach ein Problem, dass das in so einer großen Studie mit 114 Zentren in so vielen Ländern einfach nicht zu standardisieren ist und die Patienten möglicherweise eine wirksame Substanz wie Oxaliplatin oder FOLFOX nicht in ausreichendem Umfang bekommen haben. Ob bei einer wirklich adäquaten Vorbehandlung dieser kleine Überlebensvorteil von 1,4 Monaten mit erheblichen Nebenwirkungen und kaum Ansprechen zu beweisen wäre, müssen zukünftige Studien zeigen.

Wir haben hier wieder grundsätzlich das Dilemma, das wir eine einzige Studie haben – dass das heute in der Krebsmedizin gang und gäbe ist, zeigt gerade die große Auswertung der FDA-Studie zur Krebsituation – an einem stark selektierten Patientenkollektiv mit einer in dem Fall nicht absolut ausreichenden Vorbehandlung, sogar mit weiteren Therapien, die möglicherweise auch einen Einfluss haben. Somit ist aus dem Blickwinkel der AkdÄ – da weichen wir diesmal sogar vom IQWiG ab – aufgrund dieser einen Studie der Zusatznutzen einfach nicht zu beurteilen, er wurde nicht gezeigt, und wir glauben nicht, dass man hier von einem beträchtlichen Zusatznutzen bei derartig geringen Effektstärken bei patientenrelevanter Toxizität sprechen kann.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurze Antwort an Frau Müller: Wir wissen aus der Praxis, aus Befragungen, dass bis zu 20 Prozent der Patienten noch eine Chemotherapie angeboten bekommen. Wir halten das für eine falsche Entwicklung. Wir denken, dass bei vielen Patienten ein Gespräch von längerer Dauer manche Fünftlinientherapie ersetzen würde. Das hätte auch weniger Nebenwirkungen zur Folge. Das ist sicher ein politisches Ziel der Fachgesellschaft. Aber das ist, glaube ich, die Antwort.

Ich stimme Herrn Ludwig zu, dass es sich hierbei um ein nebenwirkungsbeladenes Medikament handelt; ich stimme nicht der Pauschalkritik zu. Vielmehr bin jetzt aufseiten des IQWiG. Ich denke schon, dass der Effekt von 0,49 – das ist der Hazard Ratio für progressionsfreies Überleben – ein durchaus relativ dramatischer Effekt für diese Situation ist. Man muss sehen – ich glaube, das hatten Sie, Herr Hecken, eben gesagt –: Eine Besonderheit dieser Studie scheint zu sein, dass der Kurvenverlauf so ungewöhnlich ist. Im mittleren Bereich ist die Verlängerung nur ganz minimal; die Kurve verläuft fast parallel. Aber gerade unterhalb des Medians klaffen die Kurven um Monate auseinander. Es gibt eine

Gruppe von Patienten, die davon erheblich profitiert, während andere nicht davon zu profitieren scheinen.

Wir sehen auf der Nebenwirkungsseite, dass gemäß dem, was meine Kollegen sagen, 70 bis 80 Prozent der Patienten eine Dosisreduktion von Regorafenib bekommen. Das reflektiert die Nebenwirkungen: alles zwischen Grad 1 und Grad 3; das belastet die Patienten. Auch hier stimme ich dem IQWiG aus nichtmethodischer Sicht zu: Die Nebenwirkungen sind, wie ich glaube, ein Minus dieses Präparates. Deswegen ist es richtig, dafür einen Malus anzusetzen. Der Aussage, dass es trotz einer so hohen Effizienz für die Gesamtgruppe nicht wirksam ist, widerspreche ich. Ich halte es für ein wirksames Präparat, aber mit einem Malus für die Nebenwirkungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Frage zur Lebensqualität. Sie hatten das kurz angeführt; das ist für uns immer wichtig. Das IQWiG hat ja die Daten von zwei generischen Fragebögen und einem krankheitsspezifischen Fragebogen wegen der Rücklaufquote von unter 70 Prozent nicht ausgewertet. Jetzt möchte ich noch einmal zusammenfassend fragen: Wie waren die Ergebnisse? Gab es eine Verschlechterung unter Regorafenib?

Dann finde ich im Dossier keine Daten zum EQ-5D. Man findet eigentlich nur etwas zum QLQ-C30. Was hat es damit auf sich?

Herrn Wörmann möchte ich eine Frage zu Rücklaufquoten von Lebensqualitätsfragebögen stellen: Es gibt ja auch die Diskussion über eine Grenze von 50 Prozent. Auf welcher Rationale könnte man so etwas machen?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ich gebe gleich weiter an Herrn Schwenke, aber möchte zunächst auf die Kommentare eingehen. Vielen Dank, Herr Ludwig, dass Sie noch einmal die Frage wegen des Wirkmechanismus aufgeworfen haben. Wir wollten diese Frage nicht umgehen; ich kann dazu ganz klar Stellung nehmen. Der Wirkmechanismus von Regorafenib ist ein dreifacher.

Ich kann zunächst mal die Targeted-Kinasen aufzählen. Das sind also VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR- α , PDGFR- β , dann Kinasen, die beim RAS-RAF-ERK-MEK-Pathway eine Rolle spielen, insbesondere die RAF-Kinase. Dann gibt es Kinasen, die bei der Angiogenese Ang-1 eine Rolle spielen. Die weiteren Kinasen sind c-KIT und FLT3-ITD.

Der Wirkmechanismus besteht darin, dass das Tumorwachstum der Tumorzellen selbst inhibiert wird, dass die Proliferation über die Rezeptortyrosinkinasen, aber auch durch den RAS-RAF-ERK-Pathway inhibiert wird. Zusätzlich wird die Angiogenese, die Neoangiogenese im Tumor inhibiert.

Drittens wird auch noch das Microenvironment über PDGF- β und FLT3 und Fibroblast Growth Factor Receptor inhibiert. Es ist also ein dreifacher Wirkmechanismus, den wir auch in In-vitro- und in Tumormodellen gut belegt haben.

Noch eine Bemerkung zu der Stellungnahme von Herrn Wörmann. Der Verlauf der Kurven erklärt sich so, dass PFS zum ersten Mal in Form eines Re-Staging, also Computertomografien, nach acht Wochen gemessen wurde. Das bedeutet natürlich, dass in diesem Zeitraum keine Differenzierung bezüglich radiologischer Progression zwischen diesen Gruppen festgestellt werden konnte. Deshalb differenzieren diese Gruppen in dem Bereich nicht, beim Overall Survival schon. Da trennt sich also schon die Spreu vom Weizen. Wir sehen das auch so wie Herr Wörmann, dass ein erheblicher Vorteil in dem nachfolgenden Kurvenbereich zu sehen ist, der sich auch in der enormen Hazard Ratio wider-

spiegelt, die dann auch das Gesamtüberleben, den Goldstandard hier, stützt. – Jetzt gebe ich weiter an Herrn Schwenke zur Lebensqualität.

Herrn Dr. Schwenke (Bayer Vital): Vielen Dank. – Ein kurzer Umriss zur Lebensqualität: In der Studie gemessen wurde der QLQ-C30 und der EQ-5D; das heißt zwei Fragebögen, wobei der QLQ-C30 ja auch Symptomatik, also Morbidität, mit abdeckt. Wir hatten entschieden, bei dem Dossier – also Modul 4 – nur den QLQ-C30 darzustellen, weil das der indikationsspezifische Fragebogen ist. Der EQ-5D ist ja doch eher allgemeiner. Das IQWiG hat ja auch darauf hingewiesen, dass es diese Daten gibt. Sie stehen im Studienreport und sind mittlerweile auch in der Stellungnahme entsprechend ausführlich dargestellt. Diese Daten sollten eigentlich vorliegen.

Grob umrissen: Wir haben letztendlich keine großen Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungen, also Regorafenib gegenüber BSC, gefunden. Was schon zu sehen ist, sind solche Dinge wie Symptomatik. Es gibt eine Frage zu Diarrhö, wo man konsistent zu den Nebenwirkungen natürlich eine Verschlechterung unter Regorafenib sieht. Auch bei der sozialen Funktionalität ist es so: Da spielt vermutlich das Hand-Fuß-Syndrom eine Rolle, was dann zu einer Verschlechterung führt. Aber am Gesamtscore sieht man, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Vergleich zur Anhörung zu Dabrafenib ist das exemplarisch gut, was an Patient-reported Outcomes berichtet worden ist. Eine 92-prozentige Rücklaufquote und 52 bis 74 Prozent – das ist hoch. Ich hatte auch schon mit dem IQWiG diskutiert. Ich finde es ärgerlich, dass 74 Prozent nicht ausgewertet werden, weil sie 6 Prozent unterhalb der Schwelle von 80 Prozent liegen. Das ist trotzdem für den Patienten am Ende ihres Lebens eine exzellente Rücklaufquote.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Drei Klarstellungen. Zunächst zu Herrn Wörmann. Herr Wörmann, ich habe nicht gesagt, dass ich es für einen wirkungslosen Tyrosinkinase-Inhibitor halte. Ich habe nur gesagt, dass wir aufgrund der vorgelegten Daten nicht in der Lage sind, einen Zusatznutzen festzustellen.

Zum zweiten Punkt. Eine Hazard Ratio von 0,49 in einer Studie, die 2 zu 1 randomisiert ist und eine relative kurze Nachbeobachtungsdauer hat und sich für die Patienten derzeit in sieben Tagen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens äußert, ist für mich nicht überzeugend. Ich würde eine längere Nachbeobachtung abwarten. Dann könnte man sehen, ob sich dort irgendwie eine Hazard Ratio ergibt, die, wenn sie per se in einer aussagekräftigen Evaluation erhoben wurde, auch für mich natürlich patientenrelevant wäre. Nur diese sieben Tage und der Kurvenverlauf sind für mich derzeit nicht interpretierbar.

Als Drittes: Herr Scheuring, wir haben sehr liebevoll, weil wir in der Regel unsere Hausaufgaben machen, alle Tyrosinkinasen zitiert, die als postulierte Wirkungsmechanismen in Betracht kommen. Das war nicht mein Punkt. Mein Punkt war, dass wir in einer Tumorerkrankung wie dem fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom eine Vielzahl von genetischen Veränderungen haben. Die meisten von Ihnen hier werden die Arbeit von Herrn Vogelstein aus *Science* kennen, aus der hervorgeht, dass die Bedeutung der verschiedenen Kinasen, der verschiedenen molekularen Veränderungen für den Verlauf der Erkrankung vollkommen unklar ist. Wenn die Autoren selber in dieser Publikation, die ja mit Un-

terstützung des Herstellers geschrieben wurde, sagen, sie kennen den Wirkungsmechanismus, der entscheidend für die derzeit beobachtete Überlebensdauererweiterung ist, nicht, dann kann man das nicht auf irgendwelche mechanistischen Prinzipien von Kinase-Inhibitionen reduzieren, weil wir aus leidvollen Erfahrungen der zielgerichteten Therapie wissen, dass das, was in-vitro gemessen wird, häufig relativ wenig beim Patienten ankommt.

Natürlich wissen wir, dass die Angriffspunkte auf verschiedenen Ebenen sind; das haben wir auch in unserer Stellungnahme formuliert. Aber ich erachte diese Multikinase-Inhibitoren – ich wiederhole es noch einmal – in vielen Bereichen der soliden Tumore derzeit als relativ irrelevant für den Patienten, weil sie bisher keine eindeutigen Verbesserungen des Überlebens oder der progressionsfreien Überlebenszeit gezeigt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Kaiser und dann Herr Tamoschus.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte als erstes etwas zur Lebensqualität klarstellen. Sie haben eben von dem statistisch nicht signifikanten Unterschied im Gesamtscore gesprochen. Es ist ja explizit nicht empfohlen, dass der in der Skala überhaupt erhoben wird. Das heißt, Sie sollen ganz explizit nur auf die einzelnen Domänen schauen. Insofern, denken wir, ist der auch nicht interpretierbar. Das sagen auch diejenigen, die den entsprechenden Bogen dazu und die entsprechenden Ausfüllanleitungen beschreiben. Es ist einfach nicht sachgerecht, von einem Gesamtscore zu sprechen.

Meine Nachfrage bezieht sich auf die Ausfüllraten bzw. auf die Rücklaufquoten. Sie haben ja Analysen in Ihrer Stellungnahme, wo Sie die Rücklaufquote einem sogenannten Expected-Wert gegenüberstellen. Uns geht es natürlich nicht darum, was Sie an Rücklauf erwarten, sondern uns es geht es um den konkreten Rücklauf. Wie setzt sich denn die Zahl unter „expected“ gegenüber der ursprünglichen Zahl der randomisierten Patienten zusammen? Dass Sie keinen Rücklauf von Patienten mehr bekommen, die verstorben sind, ist klar. Aber die Reduktion der Gesamtzahl auf „expected“ wird ja noch durch andere Komponenten bestimmt sein. Daraus erklärt sich für uns ein zu geringer Rücklauf, und er liegt – eben anders, als Herr Wörmann das sagt – deutlich unter 70 Prozent. Es sei denn, man bezieht es auf den Expected-Wert. So kann man natürlich die Bezugsgröße so ändern, dass man über 70 Prozent bleibt.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Gut, dass Sie das Thema noch einmal aufbringen. Wir haben natürlich nachgeschaut, als das in der IQWiG-Stellungnahme thematisiert wurde, und haben dabei festgestellt, dass wir in der Berechnung selbst einen Fehler gemacht haben, und haben das jetzt noch einmal nachgerechnet. Es war wirklich so, dass die verstorbenen Patienten und die Patienten, die aus der Studie ausgeschieden waren, noch in die Grundgesamtheit mit eingerechnet waren. Dann kann man natürlich die harten Kriterien des IQWiG überhaupt nicht erfüllen. Das ist von der Praxis her einfach de facto nicht möglich. Wir haben das dann noch einmal korrigiert und festgestellt, dass es eine Rücklaufquote in Höhe von 85 bis 95 Prozent gab, was wir unter diesen Bedingungen als sehr gut empfinden, da die Patienten in dieser Lebensphase natürlich anderes im Kopf haben, als unbedingt einen Lebensqualitätsfragebogen auszufüllen. Aber das war auch im Vergleich zu vielen anderen Studien, die wir gesehen haben, sehr hoch. Dort lagen die Quoten, wie Sie selbst sagten, viel niedriger: bei 70 Prozent oder noch darunter.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Vielleicht nur ganz kurz. „Expected“ heißt eben, das sind die Patienten, die noch unter Risiko standen, einen Fragebogen ausfüllen zu können, das heißt, alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine konkrete Nachfrage dazu. Für die Verstorbenen ist das klar, dass sie nicht mehr unter Risiko standen. Aber was meinen Sie konkret mit „nicht mehr in der Studie waren“? Waren für diese Analyse diejenigen, die einen Progress hatten, nicht mehr „expected“?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Diejenigen, die aus der Studientherapie ausgeschieden waren, waren nicht mehr „expected“, weil sie eigentlich nur noch bezüglich Gesamtüberleben weiter verfolgt wurden und so auch nicht mehr die Lebensqualität, die mit der Studienmedikation zusammenhängt, widerspiegeln konnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann bestätigt sich meine Befürchtung, sage ich mal, dass eben durch den Progress und dann die Beendigung der Therapie davon ausgegangen wurde, dass Sie keine Lebensqualität und Symptome mehr erheben wollten bzw. in dieser Studie nicht erhoben haben. Das Therapieende hat also dazu geführt, dass Sie die Daten nicht mehr erhoben haben, aber Therapieende heißt natürlich nicht, dass diese Informationen über Symptome etc. nicht mehr so relevant sind, wie das Gesamtüberleben relevant ist.

(Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Nein!)

Sie müssen sich natürlich auch fragen, ob die Symptome nach wie vor auftreten oder nicht. Und das erklärt – dabei bleiben wir auch nach der Erklärung –, dass die Rücklaufquoten für eine Auswertbarkeit deutlich zu gering sind; denn Sie haben ja auch eine Rücklaufquote in Abhängigkeit vom Therapieergebnis, nämlich PFS.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Scheuring, bitte.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zur direkten Erwiderung: „Während der Studie“ heißt natürlich „bis 30 Tage nach Therapieende“. Das bedeutet, dass alles eingefangen wurde, was irgendwie mit den Wirkspiegeln, mit der Wirkung der Therapie korreliert werden kann. Danach – das muss man ja auch sagen – besteht ein hohes Risiko, dass andere Therapien – wir haben ja gesehen, dass da teilweise auch andere Antitumorthérapien eingesetzt wurden – die Lebensqualität beeinflussen und einen Bias einführen, der die Ergebnisse verfälschen würde. Aber entscheidend war eigentlich, dass auch viele Patienten verstorben sind. Relativ kurzfristig ist die Zahl der Patienten innerhalb dieser Studie gesunken. Die Patienten konnten dann einfach nicht mehr antworten, weil sie zum Beispiel in einem sehr schlechten Zustand waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Letzte Anmerkung von mir dazu: Mit dem Argument wäre ich vorsichtig, denn dann können Sie die Überlebensdaten nicht mehr interpretieren. Wenn Sie sagen, es gibt Beeinflussungen durch die Zeit nach den sieben Wochen, und deswegen könnten Sie die Lebensqualitäts- und Symptomdaten nicht mehr bewerten, dann gilt das genauso für das Gesamtüberleben. Damit wäre ich sehr zurückhaltend. Im Übrigen: Hatten Sie denn zum Zeitpunkt sieben Wochen, zu dem Zeitpunkt, wo die Therapie beendet war, eine Versterbensquote in einem derartigen Ausmaß? – Das erklärt also die Rücklaufquote eben gerade nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, dann Herr Schwenke.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich ziehe zurück, weil das eben schon von Herrn Kaiser adressiert wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann die Antwort, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Sehr gerne. – Man schaut sich das Gesamtüberleben letztendlich ja unabhängig von den Therapien an. Man schaut sich zwar beide Behandlungsgruppen, auch die mit der Zweittherapie, an und untersucht dann, welchen Effekt die Therapie letztendlich hoffentlich auf das Gesamtüberleben hat. Aber man hat immer den Effekt von Nachfolgetherapien in der Onkologie dabei, und zwar in beiden Gruppen. Das heißt, relativ gesehen sollte sich das, wenn andere Nachfolgetherapien noch irgendeinen Effekt haben, natürlich rausmitteln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein! – Aber bitte, fahren Sie fort.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Das führt natürlich dazu, dass, wenn man sich die Lebensqualität anguckt – – Ja, heute wissen wir, Lebensqualität – genauso wie Nebenwirkungen, genauso wie Overall Survival – sollte in der Studie für die gesamte Studiendauer nachverfolgt werden. Damals gab es halt die Entscheidung, dann aufzuhören und nicht mehr weiterzuverfolgen, was natürlich für die Interpretierbarkeit ein Problem ist; das heißt aber auch, dass in den ersten Zyklen die Daten schon reliabel, also valide sind, weil eben da noch relativ viele Patienten dabei sind. Da tritt eben nur das Problem auf, dass die Patienten, die verstorben sind, nicht mehr ausgefüllt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe deshalb eben „Nein!“ gesagt, weil sich das mit dem Rausmitteln für mich ein bisschen problematisch anhört mit Blick auf das, was Herr Ludwig eben gesagt hat hinsichtlich der Vielzahl der Zentren, der möglicherweise nicht gegebenen Kontrollierbarkeit, der relativ häufigen Situation, dass noch weitere Therapien angeschlossen worden sind, die möglicherweise nicht mehr dem Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechen. Herr Wörmann hat ja eben gesagt, er rate in solchen Fällen davon ab, noch einmal die allerletzte Strahlentherapie oder Gott weiß was durchzuführen. Vor diesem Hintergrund verstehe ich Ihr Rausmitteln nicht. Wenn das – so sehe ich es – ein Behandlungspfad ist, der nicht klar definiert ist, bei dem man nicht exakt sagen kann, in wie viel Prozent der Fälle danach noch etwas gemacht worden ist, in wie viel Prozent der Fälle zuvor alles gemacht worden ist, sodass wir hier wirklich von einer sinnvollen Last-Line-Therapie sprechen, der nicht noch etwas nachfolgt – etwas, was von Herrn Wörmann eigentlich als dringend abratbedürftig bezogen auf den Patienten empfohlen wurde –, dann wird für mich diese Rausmittlungstheorie, die Sie eben vertreten haben, nur sehr schwer nachvollziehbar. Aber das können Sie ja vielleicht gleich noch darstellen.

Frau Müller möchte eine Frage stellen. Und dann dürfen Sie, die Sie sich gerade melden, erklären, dass man das sauber mathematisch rausmitteln kann. Ich bin ja als Jurist lernfähig.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie haben es gerade schon gesagt. Es hat sich erledigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung. Dann haben wir Ihnen schon das zweite Mal das Wort erspart. – Wir fangen mit Herrn Scheuring an, dann Herr Wörmann und Herr Dintsios; danach können wir, glaube ich, einen Cut machen.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ich möchte zur direkten Erwiderung sagen, Herr Hecken, dass wir diese Nachtherapien genau verfolgt haben, nachdem die Studientherapie nach der Studie beendet wurde, als der Patient also ausgeschieden war, und geschaut haben, was er dann noch bekommen hat – nicht so sehr, weil wir besorgt waren, dass er vorher nicht schon alles Wirksame bekommen

hatte, sondern um zu dokumentieren, ob da Imbalancen waren. Man muss sich ja auch Sorgen machen, ob nicht Imbalancen bezüglich Toxizität entstehen. Man kann ja auch mit einer nachfolgenden Chemotherapie Schaden setzen, die keine Wirksamkeit, keine Evidence-based-Medicine-Wirksamkeit hat. Dadurch kann man eine Toxizität mit febrilen neutropenilen Sepsen erzeugen und damit natürlich eine Imbalance einführen. Das ist eigentlich der Punkt. Wir haben relativ gut dokumentiert und auch in Subgruppenanalysen dargelegt, dass da eigentlich keine Einflussgröße war und dass die Daten des Gesamtüberlebens, die hier einen signifikanten und relevanten Vorteil gezeigt haben, valide sind.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Scheuring hat das jetzt selbst schon korrigiert. Es geht nicht um Rausmitteln, sondern darum, dass nicht wirksam ist, was danach noch gegeben wird. Deswegen raten wir davon ab. Es gibt keine Remissionen mehr. Da muss man nichts rausmitteln. Rauslassen bzw. Weglassen wäre die Antwort. Man muss das, glaube ich, nicht berechnen, weil man, wenn man keine Remission hat, auch keine Überlebenszeitverlängerung hat. Insofern macht das, was danach gegeben worden ist, keinen Unterschied. Es bringt nichts für die Beurteilung der Wirksamkeit des Präparates, da danach mit hoher Wahrscheinlichkeit kein wirksames Präparat mehr eingesetzt worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe mit „Rausmitteln“ nur die Begrifflichkeit des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen. Ihre Aussage ist richtig, wenn zuvor alle Therapieoptionen ausgeschöpft worden sind. Gerade das hat ja Herr Ludwig infrage gestellt, als er sagte: Bei 114 Zentren weißt du eben nicht, ob jetzt wirklich der hier in Rede stehende Wirkstoff als Last-Line-Therapie eingesetzt worden ist oder ob es nicht im Vorfeld Behandlungsalternativen gegeben hätte, die möglicherweise adäquat hätten eingesetzt werden können, die nun als wirksame Behandlungsoptionen nach diesem Wirkstoff eingesetzt worden sind. So habe ich eben die AkdÄ verstanden und nicht, dass danach nur noch weiße Salbe geschmiert worden wäre, also etwas getan worden wäre, von dem wir alle der Überzeugung sind, dass es keinen Vorteil hat. Das war einfach der Punkt. Wenn wir sicher sein könnten, Herr Wörmann, dass man vorher alle sechs oder sieben Therapieoptionen nach entsprechendem Schemata durchgeführt hätte und dann erst dieser Wirkstoff hier gegeben worden wäre, dann wäre Ihre Aussage richtig, dass alles, was danach kommt – sei es eben noch ein bisschen Chemotherapie –, nicht mehr wirken kann, im Prinzip nur noch schädlich für den Patienten ist und dazu führen kann, dass er in seiner Compliance noch mehr beeinträchtigt wird. Aber es wurde ja gerade von der AkdÄ mit Blick auf die Vielzahl der Zentren infrage gestellt, ob das in allen Fällen so gewesen wäre. Nur das wollte ich an der Stelle noch einmal herausarbeiten.

Die Fragestellung ist also, ob das, was Herr Ludwig von der AkdÄ gesagt hat, relevant ist oder ob man so wie Sie ganz einfach sagen kann: Was danach kam, war weiße Salbe, und insofern braucht man nicht zu mitteln, sondern alle Effekte, die eingetreten sind, unabhängig von dem, was danach gegeben wird, sind im Positivsaldo der Wirksubstanz zuzuordnen, im Negativsaldo der dann noch angewandten weiteren Therapie, die dann eben Schaden verursacht hat, den der Wirkstoff nicht verursacht hätte, was natürlich idealiter für den pU wäre. So einfach und so banal ist die Fragestellung.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich darauf antworten?)

– Ja, gerne.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Natürlich ist das Argument der AkdÄ theoretisch richtig. Aber genauso wird ja auch in der Kontrollgruppe vorgegangen worden sein. Und auch da ist die Remissionsrate unter 1 Prozent, das heißt, die Theorie, dass Oxaliplatin oder irgend etwas anderes, was vorher

nicht eingesetzt worden war, später noch wirksam gewesen wäre, bestätigt sich in den Daten hier nicht. Das Argument ist theoretisch richtig, aber damit es zieht, hätte in der Vergleichsgruppe eine andere Remissionsrate herauskommen müssen, die höher liegt – tut sie aber nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig dazu.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Da würde ich Ihnen widersprechen, Herr Wörmann. Ich glaube nicht, dass aus einer Studie, die 2 zu 1 randomisiert ist, wo 55 Prozent kein Oxaliplatin hatten, wo ein nennenswerter Prozentsatz der Patienten – ich glaube, ein Viertel; ich habe die Zahlen jetzt nicht da – nur eine oder zwei Vortherapien bekommen hat, wo wir wissen, dass die Entscheidungen auch in Deutschland, wie man weiter behandelt, häufig sehr willkürlich sind, Derartiges, was Sie eben gesagt haben, aufgrund der Unterschiede zwischen der Best-Supportive-Care-Gruppe und Regorafenib plus Best Supportive Care – ich gebrauche jetzt auch mal ein nichtwissenschaftliches Wort – in irgendeiner Weise aus diesen Daten herauslesen kann. Ich glaube, das ist eine Überfrachtung dieser Studie. Es bleibt, dass viele Patienten Therapien danach bekommen haben. Man müsste ins Detail gehen und genau schauen, welche Therapien in welchen Gruppen. Ich glaube aber, die Heterogenität der Zusammensetzung der Studienzentren und der Länder, die teilgenommen haben, macht so etwas unmöglich.

In die Richtung von Herrn Hecken möchte ich auch noch sagen: Natürlich ist man als Mediziner vielleicht beeindruckt, wenn jetzt ein neuer, der erste Tyrosinkinase-Inhibitor, auf den Markt kommt, und neigt in einer solchen Situation, wenn angeboten wird, sich an einer klinischen Studie zu fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom zu beteiligen, dann vielleicht dazu – auch vor dem Hintergrund Multikinase-Inhibitor, ganz tolle Angriffspunkte in der Tumorzelle –, gewisse Therapien hintenanzustellen – das ist jetzt natürlich außerhalb jeder sachlichen Diskussion – und seinen Patienten zunächst ein derartiges Studienprotokoll anzubieten, was ich ethisch als jemand, der auch diese Patienten kennt, für durchaus vertretbar halte. Nur das wird sich natürlich dramatisch auf die Ergebnisqualität auswirken; und genau das sehen wir, wie ich glaube, auch in dieser Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat der pharmazeutische Unternehmer zunächst das Wort. – Herr Scheuring.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Eine direkte Antwort darauf. Die Tatsache, dass die Patienten in der dritten bis neunten Therapielinie waren und 50 Prozent in der CORRECT-Studie jenseits der vierten Therapielinie, spricht eigentlich dagegen, dass da irgendwie frühzeitig Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden, ohne alles andere auszuschöpfen.

(Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das habe ich nicht gesagt!)

Wir haben das schon sorgfältig eruiert.

Der zweite Punkt. Wir haben diese Studie natürlich weltweit und insbesondere in Deutschland – da war ich selbst für die Auswahl der Studienzentren mitverantwortlich – in hervorragenden Studienzentren durchgeführt. Das waren nicht irgendwelche Zentren, die nicht up to date, was den Therapiestandard betrifft, waren, sondern überall, in den USA, in der westlichen Welt, wurden hervorragende Studienzentren genommen, insbesondere auch in Deutschland. Insofern ist das schon repräsentativ – auch für den Therapiealltag.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Fetscher, dann Herr Dintsios und Herr Nell. Danach würde ich gerne einen Cut machen.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Zwei kurze Sätze, damit der Cut nicht so spät kommt. – Wenn man nur in dieser kleinen Gruppe der 27 Prozent der Patienten, die ein bis zwei Vorbehandlungen haben, einen kleinen Teileffekt hat, dann ist das Studienergebnis allein schon dadurch erklärt. Insofern ist von der Homogenität der Ausgangspopulation in keiner Weise auszugehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Also, dass ich „Danke schön“ gesagt habe, hat nicht bedeutet, dass ich diese Aussage jetzt besonders werte, damit es da keine Missverständnisse gibt. Manchmal sage ich Danke, manchmal sage ich gar nichts. Das macht die Unbefangenheit und vor allen Dingen die Unparteilichkeit in keiner Weise kaputt. Das hat sich gerade so aufgedrängt. – Herr Dintsios, bei Ihnen sage ich dann auch Danke schön, aber zuvor noch Herr Scheuring dazu.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Nur der Sachlichkeit halber: Sie fassen hier ein bis zwei Vorbehandlungen zusammen, Herr Fetscher. Aber in der Tat gab es in der Studie meines Erachtens nur einen einzigen Patienten, der nach einer Vorbehandlung, also als Zweitlinie eingeschlossen wurde. Das muss man hier schon einmal der Fairness halber richtigstellen, dass wirklich absolut alle außer einem Patienten in der dritten Therapielinie oder höher und 50 Prozent oberhalb der vierten Therapielinie waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheuring. – Herr Dintsios, bitte.

Herr Dintsios (vfa): Zwei Punkte zur Lebensqualität, die an das IQWiG gehen. Das eine ist: Wir wissen aus der sozialen Empirie, dass die Rücklaufquoten sehr unterschiedlich sind. Das IQWiG hat einen relativ scharfen Cut bei 80 Prozent aufgesetzt bzw. thematisiert in seinem Bericht die 70 Prozent. Die Frage ist in Anbetracht der Tatsache, dass wir hier eine sehr fortgeschrittene Linie haben, ganz einfach, ob man diese Schwelle nicht kontextabhängig interpretieren sollte, unabhängig davon, wie der Hersteller mit seinen „expected“- oder „unexpected“-Werten vorgegangen ist. Denn eine Maxime der evidenzbasierten Medizin ist ja, vorhandene Evidenz erst einmal zu berücksichtigen und auch ihr Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Die Frage, die sich bei mir stellt, ist ganz einfach: Was täten wir denn bei einem Cut-off von 80, wenn wir bei 78 Prozent lägen? Verwerfen wir in toto diese Informationen, oder diskutieren wir nicht lieber den Stellenwert mit Abstrichen? Also, damit wir uns richtig verstehen: Ich will dem IQWiG hier nicht in Abrede stellen, dass die Verzerrungspotenziale keine Rolle spielen können.

Zweiter Punkt: Der Hersteller hat hier den krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen referiert und wurde daraufhin darauf aufmerksam gemacht, dass er selber den EQ-5D angewendet hat. Genau das Gleiche haben wir auch in der vorausgegangenen Anhörung zu Dabrafenib gehabt mit der Diskussion zum Nutzwert; denn diese ist ja auch hier noch einmal in der IQWiG-Bewertung vorgetragen worden. Ich als Verbandsvertreter interessiere mich durchaus dafür: Sollen jetzt die Hersteller den EQ-5D anwenden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a, ja oder nein? Das Votum brauchen wir, sonst werden die Leute umsonst Gelder verwenden für ihre Studien.

Im Nachgang nur zur Erinnerung: In der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bzw. im Gesetz steht: nach dem Methoden der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie. Ich sehe in dem Zusammenhang den EQ-5D, obwohl ich selber kein Quality-Anhänger bin, durchaus gerechtfertigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dintsios. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur, damit die Zahl 78 Prozent nicht nach wie vor im Raum geistert. Markos, auch du bist jetzt wieder so ein bisschen auf diesen Expected-Bezug hereingefallen. Es ist eine Rücklauf-

quote von ungefähr 50 Prozent, bezogen auf die eigentlich randomisierten Patienten. Und da hat man ein Problem, das nicht durch die Überlebensraten zu erklären ist. Das ist einfach das Problem. Deswegen geht es hier nicht um 78 Prozent, sondern es geht hier um eine ganz andere Rücklaufquote. Da kann man auch nicht mit Sozialempirie argumentieren: Man wisse, es kommen wenig Daten, und man müsse sie halt trotzdem nehmen. Ich glaube nicht, dass das der richtige Ansatz ist. Vielmehr muss man draufschauen und sich überlegen, welche Aussage man anhand dieser Daten treffen kann.

Bei geringen Rücklaufquoten ist aus unserer Sicht eine verlässliche Aussage nicht mehr möglich, auch nicht mehr im Sinne eines Anhaltspunktes. Was kann man nämlich hier sagen? Das ist derart verzerrt, dass man eine Verschlechterung der Lebensqualität auch durch Regorafenib und die Nebenwirkungen nicht ausschließen kann. Nichts anderes wird man aus den Daten ableiten können. Das ist doch kein Nachweis dahingehend, dass es, weil kein statistisch signifikanter Unterschied besteht, keine Verschlechterung der Lebensqualität gibt. Das kann doch nicht der Ansatzpunkt sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Der von Herrn Dr. Kaiser mit Markos adressierte Mensch war Herr Dr. Dintsios, dem ich jetzt zur Replik das Wort erteile. – Bitte schön, Herr Dr. Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Wir kennen uns aus der Vergangenheit und sind auch beide Schalke-Anhänger. Deswegen sind wir per Du. Ihre Bemerkung zeugt für die Befindlichkeiten anderer.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, das hat keine Befindlichkeitsstörung hervorgerufen. Ich finde das nett. Ich habe das nur für das Protokoll richtiggestellt. Ob die gemeinsame Anhängerschaft für Schalke 04 jetzt ein Prä ist, das will ich an der Stelle nicht bewerten.

(Heiterkeit)

Bitte schön, Herr Dr. Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Vielleicht noch: Der Wert 78 Prozent war rein didaktisch und theoretisch; er bezog sich nicht auf die Expected-Werte. Ich habe einfach den Stellenwert von 80 in Relation zu 78 gesetzt, allein zur Unterscheidung. Natürlich hat Herr Kaiser recht, wenn das irgendwann mal ins Sankt Nimmerlein gehen und die Rücklaufquoten marginal werden sollten. Da bin ich vollkommen auf seiner Seite.

Ich plädiere ganz einfach dafür, zu diskutieren: 50 Prozent ist immer noch die Hälfte. Man mag sicherlich daraus keine evidenzbasierten starken Erkenntnisse herleiten, aber nichtsdestotrotz gibt es 50 Prozent. Man kann es auch anders interpretieren: Ist das Glas halbleer oder ist es halbvoll? Das war mein Petitum. Ansonsten folge ich Herrn Kaiser. Auch ich würde mir bei 20 Prozent niemals die Werte anschauen; die würde ich dann einfach ignorieren. Aber 50 Prozent ist schon mal was. Die ganze Zeit haben wir uns vorher anhören müssen, dass da überhaupt nichts eingereicht wird.

Den zweiten Frageaspekt, nämlich wie es mit dem EQ-5D aussieht, hat Herr Kaiser elegant ignoriert. Wir brauchen dort ein bisschen Orientierung, sonst reichen wir Daten umsonst ein. Das können wir uns dann ja sparen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, möchten Sie noch einmal antworten?

Herr Dr. Kaiser: Ich kann gerne noch einmal darauf antworten, wobei die Frage ja an den G-BA gerichtet war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde dahingehend darauf antworten: Sowohl in unserem Bericht haben wir gesagt: „Hier gibt es relevante Daten, die Rücklaufquote ist aber zu gering“, als auch verschiedene Beschüsse des G-BA haben in der Vergangenheit Daten zum EQ-5D dargestellt. Warum der Hersteller das nicht gemacht hat, erschließt sich mir nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine andere Frage. Ist die Diskussion dazu denn abgeschlossen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich weiß nicht, ob sich Herr Schwenke dazu äußern wollte.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Ich möchte kurz replizieren. Zu Zyklus 2 hatten wir eine Rücklaufquote zum ersten Zyklus von 74 Prozent, wenn man die Todesfälle noch nicht mit einrechnet. Die 50 Prozent sind für die späteren Zyklen schon richtig, weil da ja auch mehr Patienten verstorben sind. Was wir in der Stellungnahme dargestellt haben, sind die erwarteten Rücklaufquoten. Was wir eben noch nicht haben – das können wir aber noch nachliefern –, sind die Rücklaufquoten, wenn man nur die Todesfälle miteinbezieht. Das können wir noch nachliefern, wenn Sie möchten. Aber die 50 Prozent können wir eben so auch nicht stehen lassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt haben wir Herrn Nell. Bitte.

Herr Dr. Nell: Ich komme noch einmal zurück auf die Antitumorthherapie und habe dazu eine formale Frage. Wie stehen die 25 bis 30 Prozent nach der Studie im Verhältnis zum Zulassungstext? Sie haben eben vom letzten Strohalm gesprochen. Klar, das ist im Einzelfall gewiss nachvollziehbar, aber sicherlich sind 25 bis 30 Prozent relativ hoch.

Dann habe ich noch eine Frage – das ist einleitend von Herrn Hecken auch angesprochen worden – zum ECOG-Performance-Status; das waren ja 0 und 1. Die Patienten mit dieser Erkrankung haben halt doch häufig ECOG-Stadien, die höher sind. Wie sieht es da also mit der Repräsentativität aus?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zunächst zu der Frage der ECOG-Repräsentativität. Wir haben ECOG-Stadien 0 und 1 zu dieser Studie zugelassen. Innerhalb der Studie wechselten nochmal 8 bis 11 Prozent der Patienten ins ECOG-Stadium 2 über. Es gibt epidemiologische Daten, die zeigen, dass ab der dritten Therapielinie nur noch 3 bis 5 Prozent der Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand sind, sprich ECOG 2 oder höher. Das heißt, wir haben hier eine Repräsentativität der Studie, die die Therapiesituation widerspiegelt. Es werden gar nicht so viele Patienten in ECOG 2 oder höher therapiert – und das sind epidemiologische Daten gewesen, keine Studiendaten –, weil sie in einem so fortgeschrittenen Tumorstadium sind, dass sie nicht mehr davon profitieren. Es ist etwas anderes, wenn einer zum Beispiel bettlägerig aufgrund einer Querschnittslähmung oder aus anderen Gründen ist, nicht wegen des Tumors. Wenn er aber wegen des Tumors bettlägerig ist – fast 50 Prozent oder darüber –, dann ist der Tumor schon so weit fortgeschritten, dass der Patient in der Regel von der Therapie nicht profitiert. Es war ja auch eine Bedingung der Studie, dass die Patienten nach Einschätzung des Arztes mindestens drei Monate Überleben haben sollten, bevor sie eingeschlossen wurden. Das ist der Punkt hier.

Zu Ihrer ersten Frage: Die Antitumorthapien nach der Studie spiegeln halt wider, wie verzweifelt die Patienten sind. Ich kann mich da nur Herrn Wörmann anschließen, dass wir das nicht so sehen, dass da Therapien gegeben wurden, die von Evidence-based Medicine gestützt sind. Das kann im Einzelfall eine Therapieentscheidung des Arztes sein, aber es gibt keine guten Studiendaten – in dem Fall wird mich sicherlich auch Herr Kaiser unterstützen –, die zeigen, dass in diesen Therapielinien – also

genau gesagt: vierte Therapielinie bis zehnte Therapielinie – nach dem Ausschöpfen, nach dem Label der Vortherapien, also Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie plus Anti-VEGF-Therapie plus Anti-EGFR-Therapie, falls KRAS-Wildtyp, noch irgendeine Chemotherapie übrig bleibt, die wirklich von der Warte „evidenzbasierte Therapie“ gerechtfertigt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Tamoschus, bitte.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ich habe eine ganz kurze Ergänzung in Reflexion der Diskussion, die wir heute hatten. Die Willkür in der Gabe gerade von Antitumorthérapien wurde hier ja mehrfach von vielen Seiten angesprochen. Dazu möchte ich gerne noch ergänzen, dass das letztendlich auch entsprechend den Widerspruch der geforderten Homogenität oder des Findens einer evidenzbasierten Antitumorthérapie für diese Studie einfach genau darstellt. Die Diskussion hier im Raum reflektiert das Ganze letztendlich noch einmal. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei Herr Nell nicht von Willkürlichkeit gesprochen hat, sondern einfach nur nach der zulassungskonformen Anwendung gefragt hat. Hier stellt sich in der Tat diese Frage; und er hat ja zu Recht gesagt, wenn da 3, 4 oder 5 Prozent der Fällen wären, bei denen man von einem letzten Strohalm spricht – der Patient liegt weinend im Bett, das ist schrecklich, die Familie heult und man macht das –, dann hat das einen anderen Charakter, als wenn wir 30 Prozent haben. Dann spricht einiges dafür, dass entweder – ich möchte damit keine Wertung verbinden, aber versuche, das einmal aufzunehmen – vorher etwas versäumt wurde, was hätte getan werden können, oder dass danach in größerem Umfang nicht zulassungskonforme Schritte erfolgt sind. Damit habe ich wieder Widerspruch provoziert, und das ist ja der Sinn einer solchen Anhörung, dass man solche manchmal finsternen Gedanken auch miteinander diskutiert. – Herr Scheuring, überzeugen Sie mich vom Gegenteil.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Nur ganz kurz zur Replik. Dieses Argument, dass das die normative Kraft des Faktischen ist, dass Antitumorthérapien, weil einige eben danach noch in dem Prozentsatz gegeben wurden, hätten vorher gegeben werden müssen, zählt für mich eigentlich nicht. Wenn das so ein Standard gewesen wäre, dann hätten die Ärzte das doch auch vorher entschieden, dann hätte man doch die Patienten nicht in die Studie einschließen dürfen. Ihr Argument geht wiederum genau dagegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sehe ich nicht. – Herr Ludwig, Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das sehe auch ich überhaupt nicht. Herr Scheuring, Sie widersprechen sich in gewisser Weise. Auf der einen Seite sagen Sie, diese toxischen Therapien mit vielen Nebenwirkungen, Sepsis auslösend etc., hätten aus individuellen Gründen, die wir alle nicht kennen, weil wir nicht die Details kennen, nicht gegeben werden können. Gleichzeitig sagen Sie, dass die meisten Patienten in einem recht guten Allgemeinzustand sind, 0 bzw. 1. Das ist also ein gewisser Widerspruch per se.

Zum zweiten ist es keineswegs so, dass alle Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen ECOG 0 bzw. 1 haben, sondern es gibt viele Studien, die durchaus eine Mehrheit aus dem Stadium ECOG 2 rekrutieren, das heißt, es gibt sehr wohl Patienten im ECOG 2, die dann auch einer Therapie zugänglich sind.

Zur Willkür. Ich glaube, keiner hat hier das Wort „Willkür“ in den Mund genommen, sondern wir haben gesagt, dass aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der Therapieentscheidungen bei Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen in Drittlinie durchaus individuelle subjektive Gesichtspunkte

te eine Rolle spielen. „Willkür“ würde ich nicht benutzen. „Willkür“ würde bedeuten, dass wir für alle Wirkstoffe eine sehr gute Evidenz haben und uns dann dagegen entscheiden; das tut, glaube ich, kein Mediziner, und ich gehe einmal davon aus, dass das auch in dieser Studie nicht passiert.

Der letzte Punkt. Noch einmal, obwohl das jetzt hier wiederholt angesprochen wurde: Ein großer Fortschritt in der palliativen Behandlung des kolorektalen Karzinoms ist durch die Zugabe von Oxaliplatin zu den 5-FU-haltigen Regimen erreicht worden. Und wenn 45 Prozent kein Oxaliplatin bekommen haben, dann kann es nicht an den Nebenwirkungen des Oxaliplatin liegen; deshalb würde man diese Gründe gerne kennen. Es gibt auch prominente Vertreter aus der Szene der Behandler von kolorektalen Karzinomen, die ganz klar sagen: Der große Fortschritt ist nicht durch neue Wirkstoffe wie Bevacizumab oder andere erreicht worden, sondern durch den konsequenten Einsatz von FOLFOX, FOLFIRI etc. oder viceversa. Auch ich würde mich eher zu dieser Fraktion rechnen. Das heißt, die Tatsache, dass 45 Prozent kein Oxaliplatin bekommen haben, ist weder durch einen schlechten Allgemeinzustand und ähnliche Dinge erklärt, sondern hat möglicherweise ganz wesentliche Gründe und kann dieses positive Ergebnis für Regorafenib auch beeinflusst haben. Mehr können wir nicht sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser? – Hat sich erledigt. Gibt es noch weitere Fragen, die aus Sicht der Bänke oder der Patientenvertretung angesprochen werden sollen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht kurz die Ergebnisse bzw. seine Sicht der Dinge zusammenzufassen. – Herr Tamoschus, bitte.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ich glaube, wir haben insgesamt eine wirklich wichtige Diskussion geführt. Ich gehe auch gerne noch einmal ganz kurz auf das Thema Nebenwirkungen, Lebensqualität was wir hier im Detail besprochen haben, ein. Ich glaube, das passiert auch ganz häufig in der Form bei diesen Anhörungen. Wir gehen auch gerne ganz spezifisch auf Methodiken und das Thema Methoden ein.

Für uns ist es wichtig, hier noch einmal festzuhalten: Natürlich muss man sich die relevanten Nebenwirkungen und Ereignisse bei diesem Arzneimittel anschauen. Das tun wir in Bezug auf die Nebenwirkungen, in Bezug auf die Lebensqualität natürlich auch weiterhin. Wir haben jetzt auch noch einmal Studien mit 4.000 Patienten aufgesetzt. Aber letztendlich sollte man in der Gesamtbetrachtung und bei den Dingen, über die wir hier heute reden – Abschätzung der Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungen –, doch den entsprechenden Parametern, den Signifikanzparametern, die wir hier dargestellt und ganz klar aufgezeigt haben, folgen. Nur als Beispiel: Regorafenib zeigt auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Gesamtheit keine signifikanten Unterschiede. Das Ganze wurde, auch wenn hier heute die Rücklaufquoten kontrovers diskutiert wurden, nichtsdestotrotz auch bei der Lebensqualität noch einmal reflektiert, wo keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt wurden, ganz im Gegensatz zu vielen anderen Therapien, wie zum Beispiel Chemotherapien, wo man deutlich schlechtere Werte gerade bei der Lebensqualität, wenn sie denn erhoben wird, und bei den Nebenwirkungen sieht.

Zu guter Letzt zu dem Thema Antitumorthérapien und auch zu dem ECOG-Thema. Ich glaube, wir haben heute noch einmal gut dargelegt, dass wir bei den Themen Antitumorthérapien und ECOG durchaus die Repräsentativität als gegeben ansehen. Herr Scheuring hat eben noch einmal deutlich gemacht, wie viele Patienten aus epidemiologischer Sicht noch in diesem Stadium ECOG 2 tatsächlich zur Behandlung stehen. Letztendlich zeigen wir mit den 8 bis 11 Prozent, die am Ende und teilweise auch gar nicht so spät im Laufe der Behandlung in ECOG 2 übergegangen sind, hier durch-

aus auf, dass das Ganze als repräsentativ angenommen werden muss. Wir haben der EMA ja auch Daten nachgereicht, was die Sicherheit für dieses Patientenkollektiv angeht. Das wurde auch positiv aufgenommen. Insofern sehen wir das durchaus als gegeben an. – Herr Scheuring ergänzt noch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Scheuring.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ganz kurz zur Erwiderung auf Herrn Ludwig. Ich möchte das mit dem Oxaliplatin hier nicht so stehen lassen. Die Konsequenz daraus – ich bezweifle hier überhaupt nicht die Fakten – bzw. die Interpretation ist doch folgende: Unabhängig davon, ob Oxaliplatin in der Vortherapie gegeben wurde oder nicht, die Wirksamkeit von Regorafenib im Sinne des Overall Survivals ist gegeben und ist gezeigt worden. Weil Patienten vorher nicht Oxaliplatin bekommen haben, ist doch Regorafenib nicht weniger wirksam. Das zeigt nur, dass in einer Subgruppe, die nicht rausmittelbar war, die sich also nicht unterschied, Regorafenib ohne Oxaliplatin-Vortherapie eine Wirksamkeit gezeigt hatte. Aber auch nach Oxaliplatin-Therapie – das war ja ein erheblicher Anteil – konnte das für die Mehrzahl der Patienten aufgezeigt werden. Wir müssen noch einmal in die Daten gehen und können gerne noch einmal vorlegen, dass da keine Interaktion besteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, meine Herren und Damen! – Sie hatten ja eben gesagt, Herr Schwenke, es wäre Ihnen möglich, noch ein paar Daten zur Lebensqualität, zu den 50 Prozent zu übermitteln. Ich stelle das anheim. Wenn Sie das möchten und es für die Entscheidung für relevant halten, dann würden wir dem sicherlich offen gegenüberstehen. Gleiches gilt für das, was Sie eben gesagt haben, Herr Scheuring.

Ich bedanke mich, dass Sie hier waren, dass wir diese spannende Diskussion heute führen konnten, führen durften. Wir werden jetzt auf Basis eben dieses Anhörungsverfahrens, des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens, gegebenenfalls unter Einbeziehung der dann kurzfristig noch eingehenden Daten eine Entscheidung zu treffen haben.

Danke schön, guten Heimweg, schönen Resttag! Wir müssen heute Nachmittag noch weiter anhören. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 13.12 Uhr