



Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab (D-833)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Dezember 2022
von 13:00 Uhr bis 13:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Sahakyan

Frau Dr. Schiefer

Frau Eberle

Frau Rettelbach

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

Herr Prof. Dr. Bergmann

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Kucka

Frau Stiefel

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

Frau Dr. Holzer

Frau Hoffman

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

Frau Reifschneider

Herr Beyer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes 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. Einige von uns werden den Nachmittag gemeinsam verbringen. Wir sind bei Pembrolizumab, das uns den ganzen Nachmittag beschäftigen wird, zunächst beim Dossier D-833, neues Anwendungsgebiet, adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, als weitere pharmazeutische Unternehmer Ipsen Pharma, Roche Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Sahakyan, Frau Dr. Schiefer, Frau Eberle und Frau Rettelbach, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Bergmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für Ipsen Pharma Frau Kucka und Frau Stiefel, für Roche Pharma Frau Dr. Holzer und Frau Hoffmann, für Bristol-Myers Squibb Frau Reifschneider und Herr Beyer und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Gelegenheit, einzuführen. Dann machen wir die erste Frage- und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Frau Rettelbach, bitte.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir an dieser Stelle die Möglichkeit haben, kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Bevor ich das tue, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen vorstellen. Das ist zum einen Frau Eberle, HTA, die das Dossier erstellt hat, Frau Sahakyan, zuständige Managerin Market Access, und Frau Schiefer, unsere Kollegin von Medical Affairs, die unter anderem für das Nierenzellkarzinom zuständig ist. Mein Name ist Anja Rettelbach, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Pembrolizumab ist nun auch als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen zugelassen. Trotz Entfernung des Tumors mit dem Ziel der Heilung treten bei diesen Patienten vermehrt Rezidive auf. Für Patienten mit erhöhtem Risiko liegt die Fünfjahresrezidivrate nach Operation bei etwa 40 Prozent. Für Patienten, deren Lymphknoten mit Krebszellen befallen sind, werden sogar Rezidivraten von 64 bis 80 Prozent berichtet.

Besonders für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv ist eine adjuvante Therapie von hoher Relevanz. Ziel ist die langfristige Rezidivfreiheit und damit die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für das Gesamtüberleben, das in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt gilt, konnte bisher keine Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Vorteil zeigen. Es besteht also ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen für eine adjuvante Therapie mit dauerhaftem klinischem Nutzen und potenziell kurativer Wirkung.

Mit der KEYNOTE 564 liegt eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde zulassungsbegründende Phase-III-Studie vor, in der Pembrolizumab als erster Wirkstoff im adjuvanten Setting bei Patienten mit intermediär hohem und hohem Rezidivrisiko erhebliche Vorteile im krankheitsfreien Überleben und im Gesamtüberleben im Vergleich zu der vom G-BA vorgelegten zVT zeigt. Dies geht mit einem konsistenten Sicherheits- und

Verträglichkeitsprofil einher. Es traten keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich unter Pembrolizumab somit eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt ergibt sich somit aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für diese Einführung. – Meine ersten Fragen in Bezug auf die Stellungnahme gehen an die Kliniker. Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass die Kritik des IQWiG an den in der Studie KEYNOTE 564 eingesetzten Folgetherapien nicht vollständig nachvollziehbar sei. Deshalb die Frage: Welche Folgetherapien stehen den Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung im Anwendungsgebiet von Pembrolizumab insgesamt zur Verfügung? Wie schätzen Sie diesbezüglich die Folgetherapien in der vorliegenden Studie KEYNOTE 564 ein?

Dann – was auch ganz wichtig ist – sagen Sie, dass hinsichtlich der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie eine große Anzahl an Patientinnen und Patienten ohne Rezidiv im Vergleichsarm der Studie auf eine mögliche Übertherapie hindeuten könnte. Deshalb stellt sich die Frage: Wie wird in der Versorgungspraxis die Indikation für eine adjuvante Therapie gestellt, und inwiefern liegt im Placebo-Arm der genannten Studie möglicherweise die von Ihnen adressierte Übertherapie vor? – Ich sehe, Herr Professor Wörmann hat sich gemeldet. Bitte, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. – Wir schließen hier an eine Diskussion an, die wir in einer ähnlichen Indikation vor einigen Wochen hatten. Die Frage ist: Wenn wir die „Gesamtkarriere“ eines Patienten betrachten, wie weit können wir das, was im Rezidiv möglich ist, schon mit einrechnen? Ich glaube, das ist relevant, wenn wir an Overall Survival denken. Aber grundsätzlich würde krankheitsfreies Überleben bedeuten, dass wir es nicht erst zum Rezidiv kommen lassen. Aus unserer Sicht ist an dieser Argumentation des IQWiG problematisch, dass wir zum einen in der Rezidivsituation durchaus unterschiedliche Kriterien haben. Es gibt verschiedene Optionen, und es hat sich in den letzten Jahren während der Laufzeit dieser Studie geändert. Das heißt, wir haben kein Fixum, bei dem wir über fünf bis zehn Jahre eine bestimmte Rezidivtherapie haben und dann sagen, dann wird die Rezidivtherapie genauso durchgeführt, sondern das hat sich – auch mit den Nutzenbewertungen, die Sie durchgeführt haben – in den letzten Jahren deutlich geändert.

Dazu kommt ganz pragmatisch, dass es keine deutsche Studie war. Das heißt, auch wenn wir in deutschen Leitlinienempfehlungen dieses oder jenes empfehlen, weil wir Nivo/Ipi in der Kombinationstherapie zur Verfügung haben, weil wir mit den Kombinationen Immuncheckpoint- und Angiogenese-Inhibitoren vier verschiedene zur Verfügung haben – – Das heißt nicht, dass das in einem anderen Land genauso ist, weil es zum Beispiel nicht verfügbar ist. Deshalb, glaube ich, können wir die Rezidivtherapie zurzeit formal nicht einrechnen. Das ist unsere übergeordnete Argumentation.

Im Einzelfall ist es etwas anderes. Im Einzelfall kann jemand diskutieren, dass er sagt: Ich halte mein Rezidivrisiko für klein, ich lasse es darauf ankommen, und dann nehme ich die Rezidivtherapie, dann habe ich immer noch eine Chance, es hereinzuholen. Man muss aber deutlich sagen: Es ist hier nicht frühe gegen späte Therapie getestet, weil es nicht dieselbe ist. Frühe Therapie bedeutet: Mono-Immuncheckpoint-Inhibitor. Folgetherapie heißt: Kombinationstherapie. Wir haben hier öfter über die relativ hohen Nebenwirkungsraten diskutiert. Das war unsere Kritik dazu. Wir glauben, dass wir das trennen müssen. Wir reden jetzt über krankheitsfreies Überleben. Wenn wir Patienten fragen, dann ist es keine Frage, dass man ein Rezidiv verhindert.

Trotzdem, wir kennen das von anderen Krankheiten, die adjuvante Therapie-Akzeptanz hängt wesentlich vom Nebenwirkungsspektrum ab. Wir kennen das vor allem beim Mammakarzinom, beim kolorektalen Karzinom. Das ist völlig vom Risiko abhängig, aber nicht nur, wie wir es objektiv sehen, sondern wie die Patientin oder der Patient das Risiko erlebt.

Beispiel kolorektales Karzinom: Da haben wir über 30 Jahre über die adjuvante Therapie diskutiert. Jetzt sagen wir: Stadium III klare Empfehlung für soll, Stadium II Kann-Empfehlung, kann man machen, Patient entscheidet, so, wie er das einschätzt. Haben wir eine dreißigjährige Patientin mit einem hohen Rückfallrisiko, wird sie das Risiko von Nebenwirkungen in Kauf nehmen, bei der Zweiundachtzigjährigen wird es möglicherweise eine andere Einschätzung geben. Deshalb haben wir das so vorsichtig ausgedrückt und gesagt: Wir glauben nicht, dass man heute grundsätzlich die Rezidivtherapie, egal, wie leitlinienfixiert sie in Deutschland ist, in einer multizentrischen Studie festschreiben kann. Deshalb kann man es nicht sauber evidenzbasiert hinten anfügen. Das ist dieselbe Argumentation wie beim letzten Mal.

Insgesamt, das haben Sie auch mitbekommen, haben wir uns etwas vorsichtig für die adjuvante Therapie ausgedrückt. Da gehen wir wieder in eine andere Krankheitsentität hinein. Wir haben das mitbekommen. Beim Mammakarzinom haben wir über drei Jahrzehnte eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, dann haben wir mit Ihnen diskutiert, dass die Genexpressionsanalysen besser sind, um zu differenzieren. Dann haben wir jetzt einen Teil der Frauen, die keine adjuvante Chemotherapie mehr bekommen. Solche Instrumente wünschen wir uns auch für das Hochrisiko-Nierenzellkarzinom, dass wir noch besser zwischen denen, die vielleicht nie davon profitieren werden, auch die Nebenwirkungen nicht brauchen, und denen, bei denen das sehr sinnvoll ist, weil der Gewinn relativ hoch ist, differenzieren. Soweit sind wir bisher nicht.

Deshalb: Ja, der Gewinn, den wir jetzt im krankheitsfreien Überleben sehen, ist für uns ein deutlicher Vorteil für die Risikopatienten. Aber wir sehen auch, dass in den nächsten Jahren sehr viel Nachbeobachtung erforderlich sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Grimm, Herr Bergmann, Ergänzungen? – Bitte schön, Herr Professor Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGHO): Ich kann nur bestätigen, was Herr Professor Wörmann bis jetzt gesagt hat. Ich möchte noch darauf hinweisen, dass die Verfügbarkeit von Kombinationstherapie in der Rezidivtherapie gerade mit Immuncheckpoint-Inhibitor in verschiedenen Regionen der Welt, aber auch selbst in Europa nicht überall gleich verfügbar ist. Insofern kann ich das nur bestätigen. Wir können nicht einschätzen, wie weit die Folgetherapie gegebenenfalls zu einem ähnlichen Ergebnis geführt hätte oder nicht. Es kommt noch ein Punkt hinzu: Wir können auch nach einer adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab derzeit keine evidenzbasierten Empfehlungen für die Folgetherapie geben, weil es nach adjuvanter Immuncheckpoint-Therapie noch keine Studien gibt.

Ein weiterer Punkt, der Berücksichtigung finden könnte, ist der, dass in diese Studie im Gegensatz zur adjuvanten Studie, die vor einigen Jahren damals mit Sunitinib durchgeführt wurde und wenig Effekt gezeigt hat, auch M1-Patienten nach vollständiger Metastasenresektion eingeschlossen worden sind. Das ist ein Hochrisikokollektiv. Hier kann man in der Tat diskutieren, ob das eine frühe Therapie ist und wie das im Verhältnis zu einer späteren Therapie beim Auftreten eines Rezidivs zu sehen wäre. Die Frage ist sicher völlig offen. Aber man sieht im Forest-Plot, dass diese M1-Population nach vollständiger Resektion zumindest einen erheblichen Vorteil für das progressionsfreie und eventfreie Überleben hat und damit wahrscheinlich das Gesamtergebnis positiv beeinflussen dürfte. – Vielleicht erst einmal so weit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bergmann. – Herr Grimm, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht kurz zu dem von Ihnen angesprochenen Thema der Übertherapien: Wir haben bei jeder Form der adjuvanten Therapie in gewissem Maß eine Übertherapie. In dieser Studie waren es ungefähr zwei Drittel der Patienten, die nach zwei Jahren noch rezidivfrei sind. Langfristig nimmt die Rezidivrate weiter zu. Aber wir haben hier unterschiedliche Teilpopulationen. Es ist für die Beratung eines Patienten wichtig, dass wir ungefähr eine Idee haben, wie hoch das individuelle Rezidivrisiko ist, basierend auf den Tumorparametern, weil wir mit einer adjuvanten Therapie gewisse Nebenwirkungen erzeugen. Es sind unterschiedliche Teilpopulationen, die in dieser Studie waren. Diese M1NED-Patienten waren sechs oder acht Prozent. Der Anteil war nicht sehr hoch. Die haben ein sehr hohes Rezidivrisiko. Da ist das Risiko einer Überbehandlung verhältnismäßig gering. Die haben sehr stark davon profitiert. Andere Gruppen haben weniger stark profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Ich habe jetzt Frau Preukschat vom IQWiG. Bitte schön.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe gehört, es wurde vor zwei, drei Wochen im Atezolizumab-Projekt intensiv über das Thema Folgetherapien diskutiert. Ich würde gern unsere Argumentation diesbezüglich noch einmal zusammenfassen. Zunächst: Die Endpunkte zu Rezidiven, die Rezidivrate, das DFS sind aus unserer Sicht durch die Folgetherapie nicht beeinflusst; natürlich könnte man sagen. Natürlich erkennen wir die Vorteile, die wir in diesen Endpunkten sehen, für die Nutzenbewertung an.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben müssen wir uns aber die Frage stellen, ob die Rezidivtherapie im Kontrollarm den aktuellen Versorgungsstandard repräsentiert, der einen Immuncheckpoint-Inhibitor größtenteils in Kombination enthält. Aus unserer Sicht ist das hier nicht der Fall. Man kann jetzt fragen, warum das so ist. Das mag daran liegen, dass die Studie in Ländern durchgeführt wurde, in denen diese Therapien nicht zur Verfügung standen, dass die Therapie erst im Laufe der Studie zugelassen wurde. Das ist aus unserer Sicht erst einmal separat zu betrachten. Wir müssen für die Nutzenbewertung heute beantworten: Ist der Kontrollarm aus heutiger Sicht adäquat? Diesbezüglich hat der pU Daten für den zweiten Datenschnitt zur ersten Folgetherapie, tatsächlich zur Rezidivtherapie dann selber nachgeliefert. Da sehen wir, es sind nur 30 Patienten mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt worden.

Man kann darüber streiten, wie man die Prozente setzt, ob man das auf die Patienten mit Rezidiv bezieht. Dann kann man sagen: Das sind 18 Prozent mit Immuncheckpoint-Inhibitor oder auf die mit systemischer Folgetherapie, dann ist man bei 39 Prozent. Wie man es aber macht, es ist aus unserer Sicht zu wenig. Das ist zu wenig, um dem Effekt, den wir beim Gesamtüberleben sehen, trauen zu können, der noch nicht auf vielen Ereignissen beruht. Das sind, glaube ich, im zweiten Datenschnitt 23 zu 43 Ereignisse. Das ist in dieser adjuvanten Situation für uns von besonderer Bedeutung, weil wir wissen, hier hat die Immuncheckpoint-Inhibition im Rezidivfall einen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Deshalb können wir bei der Konstellation, die wir hier an Rezidivtherapie im Kontrollarm haben, leider den Daten zum Gesamtüberleben nicht trauen. Die Vorteile, die wir bei den Rezidiven sehen, erkennen wir natürlich an. – Das als Kommentar zum Komplex Folgetherapien.

Ich habe Fragen an den pU, zum einen zum Datenschnitt. Uns war in der Dossierbewertung unklar, ob der zweite Datenschnitt ein a priori geplanter oder von Zulassungsbehörden geforderter Datenschnitt ist. Das haben Sie dahin gehend in der Stellungnahme aufgelöst, als dass Sie dargelegt haben, dieser Datenschnitt wurde von den Zulassungsbehörden angefordert. Was wir weiterhin leider nicht verstehen, ist, dass Sie in der Stellungnahme beschreiben, dass die Durchführung des zweiten Datenschnitts in einem Amendment zum Studienprotokoll der Studie aufgenommen wurde. In diesem Amendment ist aus unserer Sicht beschrieben, dass dieser zusätzliche Datenschnitt nach sechs Monaten nur dann durchgeführt wird, wenn in der ersten Interimsanalyse der primäre Endpunkt, das DFS, nicht erreicht wurde.

Das war aber nicht der Fall. Das wurde schon in der ersten Interimsanalyse erreicht. Deshalb sind wir etwas verwirrt und bitten noch einmal um Klärung.

Der nächste Punkt, der mir am Herzen liegt, ist, dass uns umfangreiche Subgruppenanalysen für die Bewertung fehlen. Sowohl für den ersten oder zweiten Datenschnitt fehlen uns für die drei Merkmale, die wir gerne beurteilen wollen, Alter, Geschlecht und – ganz wichtig – Metastasenstatus, wo wir eine Effektmodifikation bei der Rezidivrate sehen, Subgruppenanalysen für nahezu alle Endpunkte außer dem DFS. Dazu die Frage an den Hersteller: Warum haben Sie das nicht nachgeliefert? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Preukschat. – Ich will sofort noch eine Frage an den pU anschließen: Wir sehen in der Studie, dass es bei der Feststellung von Rezidiven zu Abweichungen zwischen der Einschätzung des unabhängigen Komitees und der Einschätzung der Prüffärztinnen und Prüffärzte kam, wobei die Einschätzung der Prüffärzte maßgeblich für die Entscheidung über einen Therapieabbruch gewesen ist und zur Entscheidungsgrundlage gemacht wurde. Haben Sie eine Erklärung für diese auffälligen Diskrepanzen? Die sehen wir immer mal, aber hier war es besonders auffällig. Das geht als Ergänzung der Frage von Frau Preukschat an den pharmazeutischen Unternehmer. – Es hat sich Herr Grimm gemeldet, ich nehme an, auch dazu. Frau Eberle, bitte.

Frau Eberle (MSD Sharp & Dohme): Es waren viele Fragen dabei. Ich beginne einmal mit den Datenschnitten. Wie Sie gesagt haben, war der erste Datenschnitt im Studienprotokoll präspezifiziert. Der wurde im Dezember 2020 durchgeführt. Auf Anforderung der Zulassungsbehörden wurde dieser zweite Datenschnitt durchgeführt. Dieser hat die längeren Beobachtungszeiten für die meisten Endpunkte bis auf die patientenberichteten Endpunkte. Daher haben wir diese im Dossier dargestellt. Für uns war es etwas unverständlich, warum das IQWiG den zweiten Datenschnitt nicht herangezogen hat. Wir haben im Dossier beschrieben, dass das von den Zulassungsbehörden gefordert wurde. In der Stellungnahme haben wir das auch noch einmal begründet. – Das war es zum Thema Datenschnitte.

Es gab noch eine Frage zu den Subgruppen. Wir haben alle Subgruppen dargelegt, die gefordert wurden, wie Sie gesagt haben, Alter, Geschlecht, Region. Dann haben wir ECOG als Schweregrad hinzugezogen, und für DFS haben wir den Metastasenstatus. Da gibt es zwar eine Interaktion, die Effekte sind jedoch gleichgerichtet, sodass sich das in der Interpretation nicht auswirkt. – Ich weiß nicht, ob ich eine Frage vergessen habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Prüffärzte und die Komitees, die unterschiedlichen Einschätzungen hinsichtlich der Rezidive.

Frau Eberle (MSD Sharp & Dohme): Dazu würde ich gern an meine Kollegin abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Schiefer (MSD Sharp & Dohme): In der KEYNOTE 564 wurde präspezifiziert, dass die Prüffzentren die Bildgebung nach RECIST 1.1 auswerten sollten. Dies entspricht dem Praxisalltag. Es wurde nachträglich eine BICR-Sensitivitätsanalyse ausgeführt, und die zeigt konsistente Ergebnisse mit der präspezifizierten Bewertung. Es gibt keine Evidenz für eine Verzerrung der Ergebnisse, und somit bestätigt die BICR-Analyse die Ergebnisse der präspezifizierten Auswertung durch die Prüffzentren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grimm, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich bin etwas von der Angabe irritiert, dass die Patienten im Placeboarm oder in welchem Arm auch immer zu wenig behandelt worden seien. Ich kann nicht so recht nachvollziehen, woran Sie sich beim IQWiG orientiert haben. Wenn ein Patient nach einer Tumornephrektomie mit einem Rezidiv kommt, muss der nicht zwingend sofort behandelt werden. Es gibt Daten vom Nierenzellkarzinom, wo Patienten eine isolierte Lungenmetastase oder einen Lymphknoten gehabt haben. Die sind teilweise – dazu gibt es Publikationen – über einen längeren Zeitraum behandelt worden, um ihnen die Nebenwirkung

einer Therapie zu ersparen. Vielleicht können Sie mir ein Paper benennen, an dem Sie sich orientiert haben, wo Sie sagen, so und so viel Prozent werden im Versorgungsalltag behandelt. Ich kann das für mich nicht nachvollziehen, ehrlich gesagt. Ich kenne solche Daten nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Es ist richtig, dass es Patienten gibt, die nicht fernmetastasiert sind bzw. die nicht noch einmal isoliert operativ, bestrahlungstechnisch an den Fernmetastasen behandelt werden. Dass es welche gibt, die keine systemische Folgetherapie bekommen und die auch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen, das ist richtig. Aber wenn wir uns anschauen, von denen, die eine systemische Therapie bekommen haben, sind zu wenige dabei, die einen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben. Jetzt werden Sie fragen: Was haben die stattdessen bekommen? Die haben einen VEGF-Inhibitor bekommen, Sunitinib und andere. Da sehen wir das Problem. Wir haben hier Studien, unter anderem die KEYNOTE 426, die große OS-Effekte von diesen Immuncheckpoint-Inhibitortherapien gegenüber den VEGF-Therapien zeigen. Das ist der Punkt, der uns Bauchschmerzen macht, gerade angesichts der Datenlage insgesamt, der wenigen OS-Ereignisse, die wir bisher sehen, der deutlichen OS-Effekte, die wir von Pembrolizumab erwarten, wenn sie als Rezidivtherapie eingesetzt werden. Wenn wir das zusammennehmen, sind wir hinreichend skeptisch, ob sich dieser OS-Effekt so zeigen würde, wenn alle Patienten, die für eine Immuncheckpoint-Inhibition bei Rezidiv geeignet wären, diese auch bekommen würden. Ich verstehe, dass es Patienten gibt, die keine systemische Therapie erhalten.

Ich habe noch Kommentare zu den Äußerungen des Herstellers. Ich weiß nicht, ob ich die jetzt machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie es. Dann würde ich dem Hersteller und Herrn Grimm noch einmal das Wort geben, danach ist Frau Müller mit der nächsten Frage dran. Bitte.

Frau Dr. Preukschat: Ich bin leider weder mit den Äußerungen zum Datenschnitt noch zu den Subgruppenanalysen zufriedengestellt. Noch einmal die Frage: Im Studienprotokoll wird beschrieben, dass dieser nachträglich zugefügte Datenschnitt mit sechs Monaten zusätzlichem Follow-up nur dann durchgeführt wird, wenn die erste Interimsanalyse noch keinen Vorteil zeigte. Das ist hier nicht der Fall. Warum wurde sie dennoch durchgeführt? Das entspricht aus unserer Sicht nicht der Prädefinition, wie sie im Studienprotokoll war.

Zu den Subgruppenanalysen noch einmal: Wir haben hier keine vollständigen Daten. Uns fehlen für einen Großteil der Endpunkte - Rezidivrate, Lebensqualitätsendpunkte, UE-Endpunkte - die Auswertungen zu den drei Subgruppenmerkmalen, die wir benötigen, auch zur Rezidivrate und zum OS, wobei man da sagen könnte: Was interessiert uns das noch? Das ist nicht interpretierbar. Uns fehlen im großen Umfang Subgruppenanalysen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Fangen wir mit Herrn Grimm zu der Therapie an. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Sie haben die KEYNOTE 426 zitiert. Diese Studie und auch alle anderen Studien, die zu Kombinationstherapien mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor und TKI gelaufen sind, zeigen in der günstigen Prognosegruppe keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es gibt keinen zwingenden Grund, bei Patienten mit günstigem Risikoprofil einen Checkpoint-Inhibitor zu geben oder ihn gegenüber einem TKI zu favorisieren. Das können Sie aus klinischer und Datensicht machen, die Sie gerade zitiert haben. Dafür ist das IMDC-Risikoprofil maßgeblich, wenn Patienten nicht innerhalb eines Jahres das Rezidiv erleiden und systemtherapiepflichtig sind und wenn sie einen guten Performancestatus haben. Davon können Sie bei operierten Patienten, die erst einmal rezidiv- und krankheitsfrei waren, in der Regel ausgehen. Die müssen spezifische Laborveränderungen haben, damit sie überhaupt einen Risikofaktor vorliegen haben und in eine intermediäre Prognosegruppe fallen.

Ich gehe davon aus, dass die meisten Patienten in dieser Studie, wenn sie rezidivieren, im günstigen Risikoprofil liegen. Von daher kann ich Ihre Einschätzung, dass die Patienten zwingend fehlbehandelt oder untertherapiert worden sind, für mich nicht nachvollziehen. Ich kann aber nachvollziehen, dass Sie sagen, es gab wenige Ereignisse, und die OS-Daten sind unreif. Aber das eine hat mit dem anderen nichts zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu noch einmal Frau Preukschat, dann der pharmazeutische Unternehmer.

Frau Dr. Preukschat: Aus meiner Sicht reden wir hier über Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko. Aber ich glaube, zu dem Komplex Folgetherapien ist alles gesagt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Pharmazeutischer Unternehmer.

Frau Eberle (MSD Sharp & Dohme): Zu den Datenschnitten kann ich nur noch einmal wiederholen, dass dieser zweite Datenschnitt auf Anfragen der Zulassungsbehörden durchgeführt wurde. Unabhängig davon, was im Protokoll steht, wurde dieser Datenschnitt explizit angefordert. Für diesen Datenschnitt haben wir alle Subgruppen dargestellt, die gefordert waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Preukschat, wir nehmen das zur Kenntnis. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Es sind einige Punkte angesprochen worden, und Sie haben schon viel gefragt, Professor Hecken, was ich ansprechen wollte. Aber ich will bei einigen Punkten nachhaken. Ich gehe vielleicht erst einmal zu dem einfachsten, dem Datenschnitt. Was das IQWiG vorgetragen hat ist plausibel, dass die Kriterien, die im Amendment 5 von 2022 genannt sind, für Datenschnitte, sowohl für den FDA-Datenschnitt als auch für den EMA-Datenschnitt jeweils nicht erfüllt waren. Sie sagen, wenn ich es richtig verstanden habe, die wollten den trotzdem sehen. Können Sie das irgendwie nachweisen, weil das für uns wichtig wäre? Ist das richtig, oder habe ich das falsch verstanden? Sie wollten sie sehen, obwohl die Kriterien nicht erfüllt waren, sowohl kein Benefit beim krankheitsfreien Überleben in der ersten Interimsanalyse – da war ein Benefit – noch 100 Ereignisse. Das war, glaube ich, das FDA-Kriterium. Es muss irgendetwas Schriftliches geben, wenn diese anders, als es abgesprochen war, trotzdem durchgeführt werden sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. So hatte ich Frau Eberle auch verstanden. – Frau Eberle, bitte.

Frau Eberle (MSD Sharp & Dohme): Im EPAR steht auch ein Passus drin. Da kann man das nachlesen, dass diese Daten angefordert worden sind. Ich habe jetzt die Seitenzahl nicht parat, aber da steht das.

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

Frau Dr. Müller: Es wäre nett, wenn Sie das nachliefern können, und zwar relativ zeitnah. Ich meine, das kann nicht so kompliziert sein, möglichst noch in dieser Anhörung. Wenn man einen Datenschnitt nachbewerten will, ist das relativ aufwendig. – Dann will ich noch einmal auf die intensive Diskussion zu der Frage eingehen, welchen Stellenwert man der leitliniengerechten Folgetherapie bei der Bewertung des OS-Vorteils einräumt. Das IQWiG geht relativ weit, insofern als sie sagen, wir schauen uns das gar nicht an in dieser Konstellation. Sie haben dazu auch ausgeführt.

Von den Stellungnehmern habe ich jetzt gehört, dass es da eine gewisse Diskrepanz zu dem gibt, was heute in Deutschland an Folgetherapien Standard ist. Sie schätzen aber die Diskrepanz, wenn ich das richtig verstanden habe – vor allem Professor Grimm und Professor Wörmann – als nicht so hoch ein. Es ist immer eine Frage, wie ich damit umgehe. Leite ich eine Unsicherheit ab, weil das nicht vollumfänglich der heutigen Versorgungspraxis entspricht, oder sage ich, ich möchte eigentlich wissen – und das hat das IQWiG bei Atezolizumab wirklich hineinformuliert –, ob ein Checkpoint-Inhibitor früh mehr als erst im Rezidiv bringt? Das ist

die Fragestellung, die angesprochen wurde. Das sind die Punkte, zu denen ich von den Stellungnehmern gern noch etwas hören würde. Es geht auch ein wenig – darauf hat das IQWiG abgehoben – um die Größe des Vorteils - der Vorteil bei aller Beschränkung, weil es ein relativ früher Datenschnitt ist. Ich beziehe mich jetzt auf den von 2021. Das hat das IQWiG auch gemacht. Das ist immerhin eine Hazard Ratio von 0,52 und eine obere Konfidenzintervallgrenze von 0,86, also ein sehr deutlicher Vorteil, der allerdings auf einer überschaubaren Anzahl von Ereignissen beruht. Weil die Studie aber sehr groß war, sind es so ganz wenige auch nicht. 20 versus 43 haben wir auch oft in kleineren Studien.

Wie schätzen Sie die Unsicherheit bezüglich des OS vor diesem Hintergrund ein? Ich habe Herrn Grimm so verstanden: Ich habe wie Frau Preukschat auch einen Moment gestutzt, als Sie gesagt haben, dass die teilweise im Prinzip eine günstige Prognose haben und von einer Immuncheckpoint-Therapie keinen Benefit hätten. Ich habe das bezogen – bitte, stellen Sie das noch einmal klar – auf die Prognose, die sie dann im Rezidiv haben. Die Prognose im Anwendungsgebiet ist intermediär hohes Risiko, die in der Studie waren, das ist klar, aber in der adjuvanten Situation. Bitte noch einmal als Klarstellung: Bezieht sich das auf das Ihrer Erfahrung nach, was im Rezidiv der Fall ist?

An den pU zum gleichen Themenkomplex: Sie haben gesagt, 80 Prozent der Patienten in der KEYNOTE-Studie hätten der deutschen S3-Leitlinie entsprechende Folgetherapien erhalten. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen, bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir beginnen mit den Klinikern. Herr Wörmann hat sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Soll Herr Grimm das zuerst klarstellen, damit wir das nicht doppelt machen?

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir haben hier die Situation, dass die Patienten operiert und dann krankheitsfrei sind. Im Pembrolizumab-Arm wissen wir nicht, was wir denen dann geben sollen. Sie hatten einen Checkpoint-Inhibitor, wenn es zum metastasierten Stadium kommt, und wir wissen, ehrlich gesagt nicht, was dann die adäquate Therapie ist. Es gibt verschiedene Studien, die auf verschiedene Dinge hindeuten, aber eine klare Therapie gibt es hier nicht. Das ist zurzeit eines der am meisten diskutierten Themen unter Experten: Was machst du dann und in welcher Konstellation im zeitlichen Abstand zur Operation?

Im Placeboarm ist es so, dass, wenn die Patienten rezidivieren, sind sie im metastasierten Setting, also dem Setting, in dem die Patienten in die KEYNOTE 426 zum Beispiel hineingegangen sind. Wir haben aber hier eine spezielle Population. Die Patienten, die wir meistens in Immuncheckpoint-Inhibitor-Studien einschließen, waren primär metastasiert. Die sind gekommen und waren metastasiert. Sie sind nicht mit einem Rezidiv gekommen. Die sind da auch drin. Wenn Patienten im metastasierten Setting sind, egal, ob sie bei der Diagnose primärmetastasiert waren oder mit einem Rezidiv gekommen sind, dann werden sie nach den sogenannten IMDC-Kriterien beurteilt. Das ist die Zahl der Zeit bis zur Systemtherapie, mehr oder weniger ein Jahr, der Performance Status und vier Laborwerte. Diese Laborwerte sind dann verändert, wenn sie schon ziemlich durchmetastasiert sind.

Patienten mit einem Rezidiv, die noch dazu routinemäßig alle paar Monate im CT nachgesorgt werden, haben in der Regel eine ganz andere Tumorlast. Das sind Patienten, die in der Regel im guten Performance Status sind. Es ist nicht so, dass diese Erkrankung plötzlich explodiert. Wir diagnostizieren dann anhand der Bildgebung irgendwo eine Metastase, dann habe ich verschiedene Optionen. Ich kann sofort mit einer Systemtherapie beginnen. Ich kann das erst einmal beobachten und mir die Dynamik der Erkrankung anschauen. Ich kann vielleicht eine lokale Therapie initiieren, eine Bestrahlung. Ich kann die Metastase reseziieren lassen oder eine Systemtherapie einleiten, was ich in der Regel nur dann tun werde, wenn die Patienten wirklich multipel metastasiert sind.

Das sind die Optionen. Dazu kommt, dass die Patienten, wenn sie keinen dieser vier Laborwerte verändert und vielleicht einen guten Performance Status haben, weil sie eigentlich krankheitsfrei waren, was die Tumorerkrankung betrifft, und das Rezidiv war später als ein Jahr nach dem initialen Eingriff, günstige Prognosegruppe sind.

Wir haben jetzt wie viele Studien? Vier? CLEAR, KEYNOTE 426, Carbo/Nivo usw. Das haben wir alles schon gemeinsam diskutiert. Alle Studien zeigen in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose keinen Überlebensvorteil. Sie können bei diesen Patienten die Systemtherapie genauso sequenziell geben, und sie werden keinen Überlebensnachteil haben. Insofern kann ich erstens nicht nachvollziehen, dass man sagt, die Therapie war nicht adäquat, weil die adäquate Therapie nirgendwo definiert ist. Zweitens kann ich auch nicht finden, wenn die einen TKI bekommen haben, dass sie damit zwingend untertherapiert waren.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann direkt anknüpfen. Von unserer Seite aus würden wir hier nicht von einer Oder-, sondern von einer Und-Situation reden. Konkret: Wir reden hier über das krankheitsfreie Überleben, nämlich Patienten, die dann kein Rezidiv haben und nie in ihrem Leben ein Rezidiv haben werden. Wir gehen davon aus, dass sich die meisten Rezidive schon ereignet haben, aber noch nicht alle. Deshalb längere Beobachtung. Es kann sein, dass bei längerer Beobachtung noch ein „und“ in dem Sinne dazukommt, dass es später auch noch eine Gesamtüberlebenszeitverbesserung gibt. Das halte ich, wir haben es in den Leitlinien diskutiert, für zu früh. Wir haben nicht genug Beobachtungszeit, und wir haben bei Weitem noch nicht genug Ereignisse, um das, was Herr Grimm korrekterweise gefordert hat, nur annähernd zu beantworten.

Dazu kommt noch die Situation, dass Adjuvant-Situation und Metastase-Situation nicht identisch sind. In der metastasierten wird im Moment in jedem Fall die Kombinationstherapie als Firstline gemacht, was ein völlig anderes Nebenwirkungsspektrum und eine andere Belastung der Lebensqualität als das hat, was wir jetzt haben. Wir würden das ändern. Wir haben uns in den Leitliniendiskussionen entschieden, das zu trennen. OS halten wir für noch nicht beurteilbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich hatte noch eine Frage an den pU.

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGHO): Ich habe noch eine Ergänzung zu Frau Müller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGHO): Frau Müller, ich hatte den Eindruck, dass man hier zwei Dinge in einen Topf wirft. Sie sagten, alle Patienten, die in diese Adjuvanz-Studie eingeschlossen wurden, waren Hochrisikopatienten. Dieses Hochrisiko bezieht sich aber nicht auf das Risikoprofil im metastasierten Stadium, sondern es sind Patienten, die ein hohes Risiko für eine Rezidiventwicklung haben. Das ist etwas völlig Unterschiedliches, und das müssen wir sehr genau trennen. Dann kommt das, was Herr Grimm und Herr Wörmann sagten, für die Wahl der Folgetherapie ist es entscheidend, wenn wieder eine Metastasierung auftreten sollte, in welchem Risikoprofil – und das ist dieses andere Risikoprofil, nämlich für Überleben im metastasierten Stadium – die Patienten zu diesen Zeitpunkt sind. Anhand dieses Risikoprofils wird ein Algorithmus erstellt, wo man sagen kann, für die günstige Prognose ist durchaus eine TKI-Monotherapie gerechtfertigt und in der mediär high risk heute die Kombinationstherapien mit Überlebensvorteil. Das ist aber eine andere Situation als hier in der Adjuvanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, Sie haben sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Preukschat: Wir richten uns, wenn wir uns fragen, ob die Folgetherapien adäquat sind, maßgeblich nach den Leitlinien. Ich habe die S3-Leitlinie jetzt aufgemacht. Darin steht

ganz klar: Beim fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom soll die Kombination Pembro plus Axitinib oder Kombi Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden. Auf der nächsten Seite: Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patienten mit günstigem Risiko die VEGF-Inhibitoren gegeben werden. Also auch bei denen mit günstigem Risiko sind die laut Leitlinie nur eine zweite Option, wenn Checkpoint-Inhibition nicht möglich ist. – Das noch einmal dazu. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf replizieren? – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Die Frage war: Hat es einen Einfluss auf den OS-Vorteil? Sie haben selbst die Dossiers für KEYNOTE 426 usw. erstellt. In den Subgruppenanalysen ist das Ergebnis immer gleich: in der günstigen Prognosegruppe kein OS-Vorteil für die Kombination gegenüber Monotherapie VEGF-Rezeptor-TKI.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Preukschat, Replik:

Frau Dr. Preukschat: Es wäre interessant zu sehen, in welchen Risikogruppen sich die Patienten hier in der Studie befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller, hatten Sie noch Nachfragen?

Frau Dr. Müller: Für mich ist es jetzt deutlich klarer geworden, dass Sie von anderen Risikogruppen geredet haben. Herr Wörmann hat auch deutlich gesagt, dass sie bezüglich des OS nichts ableiten würden, kein Benefit zu diesem Zeitpunkt, der relevant ist, dass es zu früh ist, dass sie aber den Endpunkt trotz Unsicherheiten bei den Folgetherapien für bewertbar halten.

Ich hatte den pU angesprochen, der gesagt hat, 80 Prozent hatten leitliniengerechte Folgetherapien. Das steht in starkem Gegensatz zu dem, was das IQWiG sagte. Vielleicht können Sie noch eins, zwei Worte dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Frau Dr. Schiefer (MSD Sharp & Dohme): Im Prinzip haben Professor Grimm, Professor Wörmann und Professor Bergmann das schon sehr gut aufgeschlüsselt. Indem die S3-Leitlinie nicht nur die Möglichkeit gibt, eine systemische Therapie zu machen, sondern wenn zum Beispiel eine metachrone Metastase auftaucht, besteht die Möglichkeit einer Resektion, oder nicht operable Oligometastasierung kann mit Radiotherapie behandelt werden. In gewissen Umständen ist auch zunächst beobachtendes Abwarten eine Option. Insofern bilden die verabreichten Folgetherapien der Studie aus Sicht von MSD den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs adäquat ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schiefer. – Gibt es dazu Anmerkungen?

Frau Dr. Müller: Ich hatte auf die 80 Prozent abgehoben. Das hatten die Fachgesellschaften so nicht gesagt. Aber ich nehme mit, dass sie das eher Pi mal Daumen geschätzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte aus seiner Sicht zusammenzufassen. Frau Rettelbach, bitte.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank, dass wir noch einmal die Möglichkeit bekommen, die wichtigsten Punkte aus unserer Sicht zusammenzufassen. Wichtig ist mir, dass das krankheitsfreie Überleben für diese Patienten im adjuvanten Setting von hoher Relevanz ist. Das kam auch in der Diskussion heraus. Die Vermeidung von Rezidiven hat einen direkten Einfluss auf die Überlebenschancen. Das ist deshalb ein vom G-BA akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt. Hier zeigt die Therapie mit Pembrolizumab einen erheblichen Vorteil, und zwar in der KEYNOTE 564, der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien.

Für uns ist es deshalb nicht verwunderlich, dass zum jetzigen Zeitpunkt schon Vorteile im Gesamtüberleben zu beobachten sind. Für die betroffenen Patienten ist das aus unserer Sicht eine sehr gute Nachricht, da mit Pembrolizumab erstmals eine Therapieoption im adjuvanten Setting zur Verfügung steht, die sowohl erhebliche Vorteile im krankheitsfreien Überleben sowie im Gesamtüberleben im Vergleich zur zVT zeigen konnte. Insgesamt ergibt sich somit aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. Ich sehe keine Anmerkungen mehr, dann können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei den klinischen Experten für das Beantworten der Fragen und bei allen Fragestellern dafür, dass sie Interesse gezeigt und hier noch Aufklärungsbedarf gesehen haben. Wir werden selbstverständlich bei unseren Beratungen gewichten, was hier besprochen wurde. – Frau Müller, Sie haben noch eine Anmerkung.

Frau Dr. Müller: Nur eine Bitte wegen des EPAR, weil die Seite fehlt. Die hätten wir gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es wäre gut, wenn Sie uns nachher noch eine kurze Mail schreiben würden, weil das sehr wichtig ist.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Das machen wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, danke. – Damit ist diese Anhörung beendet. Bis gleich.

Schluss der Anhörung: 13:48 Uhr