

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Semaglutid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. März 2019
von 15:28 Uhr bis 16:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Mühle
Herr Schulze

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer)**:

Frau Brunschier
Herr Dr. Henschel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly)**:

Frau Schloot
Frau Shekarriz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD)**:

Herr Dr. Dr. Krobot
Herr Dr. Simang

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)**:

Frau Dr. Hotzy
Herr Dr. Kienhöfer
Herr Dr. Pieperhoff
Frau Thiele

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

Herr Dr. Bornholdt
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer der **D A C H – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. (D A C H)**:

Herr Prof. Dr. Klose
Herr Prof. Dr. März

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e. V. (dgaf)**:

Herr Prof. Dr. Lorkowski
Herr Prof. Dr. Zirlik

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-forschung e. V. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Laufs
Herr Prof. Dr. Lehrke

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)**:

Herr Prof. Dr. Hammes
Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmer von der **Forscherguppe Diabetes e. V. (FG Diabetes)**:

Herr Prof. Dr. Schnell

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:28 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im mündlichen Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Semaglutid. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2019, eine Dossierbewertung, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novo Nordisk Stellung genommen hat. Zum anderen gibt es eine Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V. und eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, der D A CH – Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, zudem Stellungnahmen von AstraZeneca, von Boehringer, von Lilly, von MSD SHARP & DOHME, von Sanofi und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss einleitend, weil wir wieder Wortprotokoll führen, für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Zugleich weise ich darauf hin, dass Sie bitte, wenn Sie gleich das Wort ergreifen, dann jeweils Ihren Namen, entsendende Institution oder Fachgesellschaft nennen.

Für Novo Nordisk müssten Herr Dr. Kienhöfer, Frau Dr. Hotzy, Herr Dr. Pieperhoff und Frau Thiele anwesend sein – jawohl – und für die Deutsche Diabetes Gesellschaft die Herren Müller-Wieland und Gallwitz – jawohl. Es fehlt Herr Professor Zirlik für die dgaf; Herr Professor Laufs ist nicht mehr da. Anwesend ist Herr Professor Lehrke für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – jawohl –, dann Herr Professor Hammes und Herr Professor Ziemssen für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft – jawohl – sowie Herr Professor Schnell für die Forschergruppe Diabetes – jawohl. Außerdem müssten da sein Herr Schulze für Astra – jawohl –, Frau Brunschier und Herr Dr. Henschel für Boehringer – ja –, dann Frau Schloot und Frau Shekarriz für Lilly – ja –, Herr Dr. Dr. Krobot und Herr Dr. Simang für MSD – ja –, ferner die Herren Dr. Bornholdt und Volz für Sanofi – ja – und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Dies ist erkennbar nicht der Fall. Somit haben wir die Anwesenheit für das Protokoll festgestellt.

Ich gebe jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Wir sollten uns auf alle Fälle im weiteren Verlauf der Anhörung mit der Frage beschäftigen, ob die antidiabetische und antihypertensive „Hintergrundtherapie“ in der SUSTAIN-6-Studie leitlinienkonform und patientenindividuell adäquat umgesetzt worden ist oder ob es möglicherweise Anzeichen dafür gibt, dass gegebenenfalls eine Unterversorgung vorgelegen hat und Eskalationsmöglichkeiten nicht ausgeschöpft wurden. Das ist hier adressiert worden, und hierzu ist auch Stellung genommen worden. Zudem würde uns sehr interessieren, welche Aussagekraft das statistisch signifikante negative Signal von Semaglutid bezüglich der Retinopathien hat; damit müssen wir uns auf alle Fälle auch auseinandersetzen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Frau Thiele, bitte.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einführung. Bevor ich ganz kurz eine Einführung in das Thema gebe, möchte ich gerne zu meiner Rechten Frau Hotzy vorstellen. Frau Dr. Hotzy war zuständig für die Erstellung des Dossiers. An meiner Linken sitzen die Herren Dr. Pieperhoff und Dr. Kienhöfer; beide sind in der Me-

dizin tätig und werden sich dann mit den medizinischen Fragen, die Sie mit Sicherheit haben werden, auseinandersetzen.

Sie hatten es schon erwähnt, Herr Professor Hecken: Wir haben eine Stellungnahme abgegeben, die ich hier nicht wiederholen möchte; Sie haben sie sicherlich alle gelesen. Ich will nur ganz kurz sagen: Im gegenwärtigen Verfahren handelt es sich um die Bewertung von Ozempic; das ist der Handelsname. Der Substanzname ist Semaglutid. Es ist ein innovativer, lang wirksamer GLP-1-Rezeptor-Agonist, der in vielen Studien, also einem äußerst umfassenden Studienprogramm, gegen alle gängigen Therapien des Diabetes Typ II effektive und langfristige HbA1c-Senkungen gezeigt hat. Dieses Programm nennt sich SUSTAIN. Es umfasst mehr als zehn randomisierte klinische Studien und über 8.000 Patienten. Nun sind wir aber hier im Zusatznutzenverfahren und nicht in der Zulassung; deswegen konnten wir leider viele dieser Studien nicht heranziehen.

Novo Nordisk konnte allerdings bereits mit der Zulassung zu diesem Produkt eine Studie mit belastbaren Daten zur kardiovaskulären Sicherheit bzw. Wirksamkeit vorlegen. Ich denke, das ist das erste Mal, dass dies zu einer Zulassung im Diabetesbereich passiert ist, und das ist, soweit ich informiert bin, ja auch immer das, was der G-BA letztendlich verlangt hat.

Wir haben diese Studie sehr genau angeschaut, haben uns dann auch entsprechend vom G-BA beraten lassen und ein Dossier erstellt. Erstens kommen wir zu dem Ergebnis, dass wir anhand der dargestellten Ergebnisse dieser Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit sehen. Die Kritik des IQWiG, dass diese Studie nicht bewertet werden kann, können wir nicht teilen. Wir sind vielmehr der Auffassung, dass diese Studie genauso wie alle anderen CVOT-Studien bewertet werden muss. Ich nenne hier exemplarisch nur die EMPA-REG-OUTCOME-Studie und die LEADER-Studie. Insbesondere der Kritikpunkt des IQWiG, dass die kardiovaskuläre Risikoreduktion auf eine unzureichende Therapieeskalation im Vergleichsarm zurückzuführen sei, können wir überhaupt nicht teilen, weil in beiden Armen eine relevante Optimierung der Therapie möglich war. Unter Optimierung haben wir Anpassung der Anzahl der Arzneimittel, auch Dosisanpassungen oder Dosierungsänderungen subsumiert. Es waren auch andere Kombinationen möglich, und es gab auch Änderungen in den Insulinregimen usw.

Zweitens ist die signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion unter Semaglutid nicht durch die geringen Unterschiede im HbA1c und Blutdruck zwischen Semaglutid und dem Vergleichsarm zu erklären. Vielmehr geht dieser positive Effekt unseres Erachtens voll auf die effektive Wirkung des hier zu bewertenden Semaglutids zurück. Auch sind wir der Meinung, dass das Design der Studie den Versorgungskontext bestmöglich abbildet. Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie. Dies ist aus unserer Sicht die bestmögliche Grundlage für die Ableitung eines Zusatznutzens. Es ist also keine Limitation der Studie, sondern eher eine Stärke.

Worin sehen wir nun den Zusatznutzen? Wir haben die Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität angeschaut und hierbei die patientenrelevanten Endpunkte bewertet. Das IQWiG hat diese Endpunkte in seinem Report ebenfalls tabellarisch aufgeführt, aber leider nicht bewertet.

Was sehen wir nun? Wir haben eine MACE-Risikoreduktion um 27 Prozent. Wir haben des Weiteren für nicht tödliche Schlaganfälle eine Risikoreduktion um sogar 40 Prozent. Darüber hinaus zeigen sich signifikante Vorteile bezüglich Revaskularisierung, und zwar bei den koronaren eine Minimierung um 65 Prozent und bei den peripheren eine Minimierung um 33 Prozent. Auch bei den Nephropathien sehen wir signifikante Vorteile, nämlich eine Vermeidung dieser Nephropathien um ungefähr 40 Prozent. Auch sehen wir signifikante Vorteile in der Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen, die auch nach Abzug der CV-Ereignisse – ich meine damit die gesamten Herzerkrankungen – bestehen bleiben, und zwar signifikant mit minus 10 Prozent.

Aus Transparenzgründen möchte ich nicht unerwähnt lassen, was Sie bereits angesprochen haben, Herr Hecken: Es gab natürlich Komplikationen bei Retinopathien, allerdings nur bei der bereits an Retinopathie vorerkrankten Teilpopulation. Ein weiterer Effekt war, dass es durchaus auch Sicherheits-signale bei gastrointestinalen Nebenwirkungen gab, die aber im Zusammenhang mit GLP-1-Produkten durchaus gang und gäbe waren oder sind und die gut beherrschbar und auch nur von vorübergehender Natur sind.

Zusammenfassend sind wir also der Ansicht, dass die positiven Signale, die ich eben gerade aufgezählt habe und die ich nochmals aufzählen werde, einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen, und zwar die MACE-Risikoreduktion, die Reduzierung nicht tödlicher Schlaganfälle, die Vermeidung von Revaskularisierung sowie die Vermeidung von Nephropathien und sonstiger schwerwiegender Nebenwirkungen. Diese Endpunkte sind insbesondere für die Hochrisikopatienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sicherlich patientenrelevant, und immerhin umfasst diese Population 50 Prozent der gesamten Typ-II-Diabetes-Population.

Wenn Sie jetzt nichts dagegen haben, Herr Professor Hecken, würde ich das Wort an die Mediziner übergeben, damit sie noch etwas weiter auf Ihre Fragestellungen eingehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Bitte. – Wer macht weiter? – Herr Kienhöfer.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Ich möchte noch einmal kurz auf die Fragestellung eingehen, inwieweit die HbA1c-Senkung bzw. die Blutdruckreduktion oder die ungleiche Einstellung beider Parameter bei den Ergebnissen eine Rolle gespielt haben könnten. Aus unserer Sicht spiegelt die Studie letztlich den Therapiealltag wider. In beiden Armen, sowohl in der Placebo-Gruppe wie auch im Verum-Arm, war im Rahmen von Standard of Care eine Intensivierung der Therapie jederzeit möglich. Dies wurde insbesondere im Placebo-Arm für die antidiabetische Medikation bei 40 Prozent der Patienten und für die Blutdrucksenker bei 24 Prozent der Patienten im Placebo-Arm umgesetzt.

Letztlich lag die Entscheidung, wie weit die Therapieziele angestrebt werden oder wie tief der Patient eingestellt wird, in der Entscheidung des behandelnden Arztes. Novo Nordisk hat während der laufenden Studie verschiedene Maßnahmen getroffen, um Ärzte noch einmal darauf hinzuweisen, möglichst die angestrebten Therapieziele auch wirklich einzuhalten – dies ist zum Beispiel im Rahmen von Newslettern erfolgt, die an die Studienzentren verschickt wurden –, sodass unsere abschließende Einschätzung ist: Es spiegelt die Versorgungsrealität wider. Wenn ein Patient auf einen HbA1c von unter 7,5 oder unter 7 oder einen Blutdruck von unter 140 nicht eingestellt wird, liegt das in der Begründung des Arztes; in der Regel gibt es dafür dann auch eine Rechtfertigung.

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

Herr Dr. Pieperhoff (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken, Sie geehrte Damen und Herren des G-BA, ich möchte noch ganz kurz auf den zweiten Punkt zu den Retinopathien eingehen.

Wir haben ja in SUSTAIN 6 ein statistisch signifikant höheres Auftreten von diabetischen Retinopathiekomplikationen innerhalb eines präspezifizierten Endpunktes gesehen. Hiervon waren ausschließlich Patienten mit einer vorbestehenden Retinopathie und Insulinvorbehandlung betroffen; also auch nur diese Patienten hatten ein erhöhtes Risiko. Zudem hatten diese Patienten einen höheren Ausgangs-HbA1c-Wert und insgesamt eine längere Diabetesdauer.

Aufgrund dieser Gegebenheit hat Novo Nordisk in Abstimmung mit der EMA eine klare Handlungs-vorgabe in der Fachinformation von Ozempic verankert. Patienten mit vorbestehender Retinopathie

und Insulinvorbehandlung müssen demnach engmaschiger kontrolliert und dann auch gemäß den klinischen Leitlinien behandelt werden. Das entspricht aber aus unserer Sicht natürlich auch dem allgemeinen Vorgehen mit Hochrisikopatienten. Auch in der Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft ist ein solches Vorgehen für alle Hochrisikopatienten vorgesehen; sie müssen generell engmaschiger kontrolliert werden.

Novo Nordisk geht derzeit nicht von einem direkten substanzspezifischen Effekt aus. Dennoch nehmen wir das Thema natürlich sehr ernst. Wir haben mit der EMA eine sogenannte PASS-Post-Authorization-Safety-Study design und werden diese in den nächsten Monaten auch starten. Das ist die sogenannte FOCUS-Studie. Hier werden wir innerhalb von fünf Jahren bei 1.500 Patienten die Effekte von Semaglutid auf die Progression der diabetischen Retinopathie im Detail untersuchen.

Ich möchte, damit wir das nicht vergessen, noch einmal darauf hinweisen, dass wir natürlich mit SUSTAIN 6 eine kardiovaskuläre Endpunktstudie haben, wobei wir sozusagen einen anderen Fokus hatten und hier, wie eingangs erwähnt, ganz klare statistische signifikante Vorteile in Bezug auf die Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen zeigen konnten, darunter auch eine 40-prozentige Reduktion der nicht tödlichen Schlaganfälle. – Vielen Dank für die Möglichkeit, dies hier auch auszuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einleitung. Ich würde jetzt gern einmal als Erstes die Praktiker, die ja die gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, fragen. Sie sagen ja mehr oder weniger übereinstimmend, dass systematische Untertherapie nicht erkennbar sei und eine Reduktion der Insulindosis um 20 Prozent in den ersten zwölf Wochen zur Vermeidung von Hypoglykämien im Sinne der Patientensicherheit allgemein anerkannte klinische Empfehlung sei. Die blutzuckersenkende Therapie in der Kontrollgruppe sei entsprechend eskaliert worden, da mehr Patienten im Placebo-Arm als im Semaglutid-Arm im Verlauf der Studie weitere blutzuckersenkende Medikamente erhalten hätten. Sie legen dar, die Risikoreduktion beim Schlaganfall um 39 Prozent im Semaglutid-Arm könne nicht durch eine unzureichende Therapie der Patienten im Placebo-Arm bedingt sein, da hier die entsprechenden Therapien relevant eskaliert worden seien. Zu den Retinopathien wird ausgeführt, dass ein Erklärungsmuster hierfür wohl die rasche und deutliche Blutzuckersenkung sein könnte; Sie sprechen da von einem „Early Worsening“, das möglicherweise eine Kausalität begründen könnte. – Vielleicht können wir das einfach mal der Reihe nach durchgehen, damit wir da die wesentlichen Argumente noch einmal auf dem Tisch haben.

Ich würde mit Herrn Schnell beginnen. Dann gehen wir über zur DDG, dann gehen wir zu Herrn Lehrke und schließlich zu den Augenärzten. Anschließend wären Frau Bickel und dann Herr Kaiser an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Schnell (FG Diabetes): Vielen Dank, Herr Hecken. – Zur Thematik Vergleichstherapie ist zum einen anzumerken, dass die SUSTAIN-6-Studie primär eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie war. Sie zielte nicht darauf ab, primär einen HbA1c-Wert zu senken, auch nicht in der Vergleichsgruppe. Die Studien sind so designt nach den Vorgaben der FDA. Wenn wir die neuen Leitlinien betrachten, auch diejenigen von der europäischen Diabetes Gesellschaft und der amerikanischen Diabetes Gesellschaft mit einem individuellen Zielwert – es sind alles Hochrisikopatienten, die hier eingeschlossen worden sind, Patienten mit etablierter KHK, kardiovaskulärer Erkrankung –, dann sind Zielbereiche von 7,5 bzw. um 8 Prozent solche individuellen Zielwerte, wie wir sie heute unter Vermeidung von Hypoglykämien anstreben.

Wir können nicht erkennen, dass in der Vergleichsgruppe in irgendeiner Form eine Unter- oder Minderversorgung bei diesem Studiendesign stattgefunden hat. Ich denke, das gilt es zu konstatieren.

Das war in dem Design auch so vorgesehen. Man sieht dennoch in der Kontrollgruppe, dass Insulintherapie häufiger appliziert worden ist und auch Begleitmedikation der Diabetestherapie intensiver erfolgte als in dem Semaglutid-Arm.

Ich stimme ebenfalls zu und möchte nochmals betonen, dass die Schlaganfallrisikoreduktion allein durch eine Blutdrucksenkung nicht erklärt werden kann, ebenso die Reduktion der Revaskularisationsrate, die man in dem SUSTAIN-Arm, in dem Semaglutid-Arm gesehen hat. Das sind Unterschiede, die allein durch die Veränderung im HbA1c oder im Blutdruck so nicht zu erklären sind. – Damit würde ich weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller-Wieland oder Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielleicht kurz eine Ergänzung, damit wir das jetzt nicht alles wiederholen. Bei der Nutzenbewertung durch das IQWiG war ja immer die Aussage, dass in der Kontrollgruppe völlig unzureichend eskaliert worden sei – das ist aber ein relativer Begriff –. Deswegen die Anmerkung von den Daten her, die wir haben, dass immerhin sowohl in der 0,5 mg als auch in der 1,0 mg entsprechenden Kontrollgruppe ja zwei- bis dreifach Insulin neu initiiert worden ist, immerhin bei einem Patientenkollektiv, von denen zum Ausgang der Studie bereits 58 Prozent Insulin hatten, natürlich vom Kollektiv her. Insofern halten wir das nicht für ganz unzureichend.

Der zweite Punkt bezieht sich auf den Blutdruck. Deswegen sind wir in unserer Stellungnahme auch auf eine Metaanalyse von 40 Studien eingegangen. Ich will jetzt nicht auf die Metaanalysen eingehen, aber es waren immerhin 40 Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten wir ja schon mal.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ja, genau; aber es war ja hier die spezifische Frage, wenn man es so sagt, dass das vielleicht daran liegt, zu gucken, was es denn da gibt, eben ob und inwieweit eine Assoziation in der therapieinduzierten Senkung des systolischen Blutdrucks und der Risikoreduktion vom Schlaganfall besteht, auch bei einer Subgruppe höher oder unter 140 mmHg. Das ist in der Metaanalyse durchaus analysiert worden.

Sie bekommen bei einer mittleren Senkung von 10 mmHg eine Assoziation zwischen 26 und 31 Prozent, also ohne großen Unterschied, ob über 140 oder unter 140. Wenn man nun bedenkt, dass sowohl in dem 0,5- wie in dem 1,0 mg-Semaglutid-Arm die mittlere systolische Blutdrucksenkung 1,3 bzw. 2,6 mmHg war – noch einmal: nicht 10, sondern 2,6 –, dann kämen wir, wenn man das so machen würde, natürlich jetzt geschätzt, maximal auf 5 Prozent Risikoreduktion und nicht auf die 40 Prozent, die beobachtet worden sind.

Zum dritten Punkt, der natürlich nachvollziehbar ist, sage ich einmal ganz klar: Ich glaube, dass wir uns damit wirklich auseinandersetzen und wir uns durchaus auch mit dem IQWiG interaktiv austauschen müssen, was wir bei diesen kardiovaskulären Endpunktstudien oder Sicherheitsstudien in der Diabetologie mit der „Kontrollgruppe“ erwarten. Das ist durchaus ein Thema.

Nur gehen wir jetzt erst einmal mit den Daten um. Wenn man fragt, wie die Kontrollgruppe gemacht worden ist, kommt man meines Erachtens schnell zu folgendem Punkt: Bei diesen kardiovaskulären Safety-Studien war ja immer der Punkt, dass wir sagen, die Kontrollgruppe sei einfach die Versorgungsrealität. Darüber kann man natürlich streiten, aber das ist so. Also ist die zweckmäßige Vergleichstherapie das, was im Moment durchgeführt wird – ich sage einmal ein bisschen, wo wir stehen –, oder dasjenige, wie das IQWiG ja ebenfalls durchaus nachvollziehbar sagt, was man machen könnte. Wenn man die Beschreibung „das, was man machen könnte“ auf die Spitze treibt, dann ist

das auch eine aktive Intervention. Also, das wäre dann eine Studie: kontrolliert leitlinienapplizierte Empfehlungen umzusetzen im Vergleich zu einer neuen Therapie. Das ist ein anderes Design, das wäre ein Design der Therapiestrategie, im Moment nicht von FDA und EMA gewünscht. Vielleicht müssten wir uns da Mühe geben; aber im Moment ist das einfach so. Deswegen sind wir mehr darauf orientiert, was im Moment ist.

Wenn man sich das dennoch anguckt – noch einmal, deswegen die Wortwahl „völlig unzureichende Kontrollgruppe“ –, dann wurde die Kontrollgruppe immerhin ja nicht nur einmal im halben Jahr, was es in Studien ja auch gibt, sondern im Durchschnitt fast vier- bis sechswöchentlich gesehen. Das heißt, wie in der Versorgungsrealität gab es durchaus Potenzial zu eskalieren oder Weiteres zu tun; wie gesagt, immerhin ist Insulin initiiert worden etc. Also, insofern interpretieren wir schon mehr, wo wir im Moment stehen: Das ist im Moment so bei dieser Patientengruppe.

Das heißt, die Kontrollgruppe spiegelt durchaus grob wider, was ist, unabhängig davon, ob wir das nun als gut oder schlecht empfinden, während die Add-on-Therapie, die ja auch ein Thema im G-BA ist, keine zweckmäßige Vergleichstherapie hat, weil wir ein Add-on-Thema wählen. Dies hat im primären Endpunkt zu dieser signifikanten Risikoreduktion geführt, die immerhin in der Effizienz: die Studie war sehr kurz; wenn man das vergleicht und auf vier Jahre hochrechnet – – Ich weiß, das sollte man nicht tun; aber ich mache es dennoch mal, denn die vier Jahre EMPA-REG und auch Liraglutid, das ja immerhin für die zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt ist, führten, wenn man sie aufrechnet, zu einer Number needed to treat von 48 bzw. 50, bezogen auf vier Jahre, während man, wenn man Semaglutid hochrechnet, bei 23 wäre. Ich sage nicht, dass es besser ist, aber ich sage schon einmal: Wir sind, glaube ich, im vergleichbaren Spielbereich.

Deswegen sage ich noch einmal: Die Kontrollgruppe ist aus unserer Sicht erstens nicht völlig unzureichend. Sie ist zweitens zweckmäßig, weil sie widerspiegelt, was im Moment getan wird, und darauf aufsetzend besteht der günstige Effekt, der sich nicht durch eine Gewichtsreduktion oder Blutdrucksenkung erklären ließe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Lehrke, dann entweder Herr Hammes oder Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Lehrke (DGK): Schönen guten Tag, – aus Sicht der Kardiologie würde ich hierzu gerne ergänzen, dass wir zunächst einmal erfreut sind, dass es mittlerweile Endpunktstudien gibt, die bei dem problematischen Kollektiv der Patienten mit Diabetes überhaupt einen kardiovaskulären Nutzen zeigen können. Ich glaube, wir haben hier eine große Historie von Studien, die bisher negativ ausgegangen sind oder neutral ausgegangen sind. Es ist aus unserer Sicht extrem erfolgreich, dass es mittlerweile Therapien gibt, die hier eine Trendwende bringen. Wir halten die SUSTAIN-6-Studie für eine gut durchgeführte kardiovaskuläre Endpunktstudie. Auch wenn sie grundsätzlich eigentlich nicht als kardiovaskuläre Endpunktstudie angelegt wurde, brachte sie trotzdem ausreichende Ereignisse, so dass man hieraus eine Aussage zu kardiovaskulären Endpunkten treffen kann.

Das Wichtige ist erst einmal, dass beide Therapiegruppen von den Baseline-Charakteristika identisch waren, es also hier keine Imbalancen gab. Auf der einen Seite kann man argumentieren, dass der HbA1c-Wert 8,7 zum Ausgang relativ hoch war. Auf der anderen Seite muss man auch sagen, dass wir über die letzten Jahre gelernt haben, dass die alleinige HbA1c-Zielreduktion zu keiner Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Insofern ist aus Sicht der Kardiologie unwahrscheinlich, dass der Unterschied im HbA1c hierfür verantwortlich sein könnte.

Beim Bluthochdruck ist es so: Natürlich führt eine Blutdruckreduktion zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, wobei der relativ moderate Effekt, den wir hier sehen, nicht ausreichend ist, um den

starken Effekt in der Studie zu erklären. Insofern bleibt es im Moment weitestgehend unklar, wie der günstige kardiovaskuläre Effekt vermittelt wird. Auf der anderen Seite muss man sagen, es ist trotzdem innovativ in diesem Bereich, bei diesem Kollektiv von Patienten, bei denen bisher die Therapien nicht gegriffen haben, jetzt neue Therapien zur Verfügung zu haben, die hier eine Änderung herbeiführen. Von daher gibt es erst einmal ein positives Votum vonseiten der Kardiologie für dieses Substanzprinzip; so sage ich erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt entweder Herr Hammes oder Herr Ziemssen oder auch beide. Wer möchte? – Herr Hammes, bitte.

Herr Prof. Dr. Hammes (DOG): Grundsätzlich ist eine Studie, die ein Signal bei den Adverse Events bringt, immer etwas, was wir mit Aufmerksamkeit betrachten. In diesem Fall möchte ich an die Historie der Insuline erinnern, die ja in gleicher Weise betrachtet wurden, und dann an Folgendes erinnern – das Wort ist ja schon von Ihnen, Herr Hecken, gefallen –: „euglycemic re-entry“ oder „Early Worsening“. Wenn man Insulin gibt, beobachtet man, dass bei vorbestehender Retinopathie regelhaft in einer deutlich höheren Frequenz als in dieser Studie, die ja bestimmte Charakteristika für Typ-II-Diabetiker gezeigt hat. Wenn man dann noch die Arbeit von Frau Vilsboll zugrunde legt, weil sie ja schön analysiert hat, worauf wir eigentlich schauen müssen, dann wird völlig klar – natürlich kann man es nicht 100-prozentig sicher ausschließen, weil es ein geringes Signal gibt –, dass es sich hierbei um ein Phänomen handelt, das man relativ einfach identifizieren und relativ einfach behandeln kann.

Jetzt kommt der wichtige Teil: Die Niere hat einen GLP-1-Rezeptor, das Auge nicht. Es ist also kein Substanzeffekt, sondern ein Effekt, der zu beobachten ist und der in der Risikoanalyse sehr leicht dargestellt werden kann, indem man nämlich vor Beginn der Therapie ins Auge guckt. Das machen wir bei jedem Patienten, der einen HbA1c von 11 hat, der Insulin bekommt; einem solchen Patienten muss leitliniengerecht ins Auge geguckt werden. Das heißt also, die Maßgabe, um so eine Balance zwischen gutem Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse und möglichen Nebeneffekten an der Retina zu evaluieren, ist relativ primitiv, indem man einfach leitliniengerecht untersucht. – Das möge zum Anfang reichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen, Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht nur noch dies: Wir verstehen das Sicherheitssignal noch nicht ganz, weil sich natürlich diese Schere auch innerhalb der zwei Jahre nicht schließt. Deshalb ist die Frage: Was bedeutet „early“? Kann man nach zwei Jahren noch von „early“ sprechen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beim G-BA ja. Die Verfahren dauern hier bekanntermaßen länger; das ist immer noch „early“. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das Zweite ist, dass man natürlich in der Versorgungsrealität kritisch differenzieren muss. Für mich liest sich die Fachinformation von der Operationalisierung her nicht so klar. Wir haben sicher auch in der Studie noch ein bisschen Probleme, was auch da wieder die Operationalisierung der Erfassung der Retinopathie betrifft.

Das Dritte ist: Wir müssen dies einfach in der Verordnung sicherstellen. Wenn man zum Beispiel Krankenkassendaten anschaut, wonach es zweieinhalb Jahre dauert, bis ein Typ-II-Diabetes-Patient trotz aller DMPs eine augenärztliche Untersuchung bekommt – 50 Prozent haben nach zweieinhalb Jahren noch keine Untersuchung; eine aktuelle Publikation von Frau Kreft und Herrn Finger –, dann ist dies durchaus problematisch. Aber diese Gruppe – das wurde ja schon ausführlich und ausdrück-

lich erwähnt – betrifft vor allem die langwierigen Diabetespatienten, also lange Dauer, hoher HbA1c. Von daher macht es durchaus Sinn, dass da in der Interaktion zwischen Hausarzt, Diabetologen oder anordnendem Arzt und Augenarzt einfach sichergestellt wird, dass ein aktueller Befund vorliegt und dass entsprechend auch im Verlauf da eine erhöhte Wachsamkeit besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Herrn Gallwitz, dann Frau Bickel und Herrn Kaiser.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich kann mich den Ausführungen meiner Vorredner nur anschließen, würde aber auch nochmals in Erinnerung bringen wollen, dass prinzipiell die Studienlage zu kardiovaskulären Ereignissen und GLP-1-Rezeptor-Agonisten sehr positiv ist und sich mittlerweile in der Mehrzahl der Studien ein guter Effekt auf die harten kardiovaskulären Endpunkte gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Frau Bickel bitte, dann Herr Kaiser.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage zu den Retinopathien, weil eben ja von Insulin gesprochen wurde. Nun ist ja in beiden Armen zumindest zu Studienbeginn erst einmal gleich viel Insulin gegeben worden. In dem Vergleichsarm wurde dann stärker insulinisiert bzw. wurden auch höhere Dosen gegeben. Trotzdem gab es diesen Effekt in der Kombination von Semaglutid plus Insulin, was ja dann letztendlich auch zu einem Eintrag in der Fachinformation geführt hat. Jetzt noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften: Ist es aus Ihrer Sicht ein substanzspezifischer Effekt – wir haben ja schon weitere GLP-1-Analoga –, oder haben Sie die Erfahrung auch bei den anderen GLP-1-Analoga gemacht, dass die Kombination zwischen GLP-1-Analogen und Insulin möglicherweise die Verschlechterung einer bestehenden Retinopathie herbeiführen könnte?

Herr Prof. Dr. Hammes (DOG): Ich kann dazu Folgendes ausführen. Ich habe eben erwähnt, dass die Niere einen GLP-1-Rezeptor hat, das Auge nicht. Das heißt also, es kann kein substanzspezifischer Effekt in irgendeiner Weise sein, wenn es um die Funktion als GLP-1-Rezeptor-Agonist geht. Das kann man ausschließen.

Wenn Sie sich die Abbildungen 3a und 3b im Vergleich aus der Vilsboll-Arbeit angucken, so geht daraus ganz klar hervor, dass es nicht der Unterschied in dem Effekt auf die Retina war. Es war darin begründet, ob jemand eine vorexistierende Retinopathie hatte, und nicht das Ausmaß der Senkung, das man natürlich gleichermaßen mit Insulin oder dem GLP-1-Rezeptor-Agonisten in manchen Patienten erreichen konnte. Wenn man diese beiden gegenübergestellt hat, war das exakt identisch.

Dass der Effekt trotzdem herausgekommen ist, liegt an der sehr kleinen Differenz; wir reden hier über eine Differenz von 13 Personen, 13 Menschen. Unabhängig davon, dass die Substanz möglicherweise einen generellen angiogenen Effekt hat – dazu kann man spekulieren; das ist aber reine Spekulation, denn die Studienlage gibt das nicht her –, kann man ganz klar sagen, dass dort kein Effekt zugunsten der Substanz gesehen wurde, wenn man den Retinopathiestatus zugrunde legt. Also: Hast du eine Retinopathie, kannst du durch eine wie auch immer geartete Therapie, die das HbA1c um 1,5 Prozent senkt, eine Verschlechterung am Auge erleiden. Das ist aber keine auf diese Substanz spezifisch ausgerichtete Reaktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann bitte Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich müsste auf drei, vier Punkte eingehen. Ich will zunächst auf den letzten Punkt eingehen, weil der auch ein bisschen mit dem zu tun hat, Frau Thiele, was ich zu Ihrer Einleitung gerne bemerken möchte.

Sie haben jetzt gerade zu den Retinopathien gesagt, das seien ja nur wenige Ereignisse gewesen, nämlich 13; das ist völlig richtig, statistisch signifikant. Es waren auch nur wenige Ereignisse beim Schlaganfall, nämlich 16, statistisch signifikant. Also, was ich gerade ein bisschen an der Darstellung bemängeln möchte, ist der Fakt, dass von einem riesigen Unterschied bei kardiovaskulären Ereignissen gesprochen wird, der sich auf 16 Schlaganfallpatienten bezieht; bei den anderen Endpunkten sehen Sie nämlich keinen signifikanten Unterschied, auch nicht in der Zusammenfassung von tödlichen und nicht tödlichen Herzinfarkten. Sie sehen das bei Revaskularisierung; die Problematik dieser Endpunkte ist in G-BA-Berichten hinlänglich wegen folgender Frage diskutiert worden: Was ist eigentlich der Anlass für die Revaskularisierung in einer solchen multinationalen Studie?

Also, wir haben hier die Situation, dass wir in der einen Gruppe 16 Patienten mit Schlaganfall mehr haben und in der anderen Gruppe 13 Patienten mit Retinopathie mehr haben. Das sage ich erst einmal nur zur Einordnung, weil man auch mit den absoluten und relativen Zahlen ein bisschen aufpassen muss: Da ist hier von 45 Prozent Risikoreduktion gesprochen worden. Wir wissen ja aus der Kommunikation, dass es sehr problematisch ist, so zu argumentieren. Ich würde aber gerne noch einmal inhaltlich auf den Punkt eingehen, warum das der Fall ist.

Herr Müller-Wieland, Sie haben es ja völlig zu Recht gesagt: Wir haben hier nämlich das erste Mal gesagt, völlig unzureichend. Aber warum ist das der Fall, warum haben wir das gesagt? Wir sehen tatsächlich aus unserem Blickwinkel ein anderes Bild, als wir es in den anderen Studien gesehen haben. Wir haben diesen Punkt schon in anderen Studien diskutiert und auch beschrieben, dass insbesondere gemessen daran, welche Vorgaben sich die Studiendurchführenden selbst gegeben haben, eigentlich in der Kontrollgruppe nicht das erreicht worden ist, was man erreichen wollte.

Dabei ist gar nicht das Thema, dass jeder Patient und jede Patientin unter einen HbA1c von 7,5 oder 7 gesenkt werden sollte; das ist hier überhaupt nicht die Aussage. Vielmehr ist die Aussage, dass in dieser Studie definiert worden ist, dass man einen HbA1c unter 7 Prozent erreichen sollte, dass das angestrebt werden sollte, für wie sinnvoll man das auch immer hält. Im Gegensatz zu den anderen Studien bewegen wir uns hier konstant auf einem HbA1c-Wert im Mittel von 8,3 Prozent. Ich habe eben gehört: Ja, zwischen 7 und 7,5, vielleicht auch zwischen 7,5 und 8 Prozent, das würden wir bei diesen Patienten durchaus akzeptieren; das stellen wir gar nicht in Abrede. Sie haben hier aber einen Mittelwert, der konstant auf 8,3 Prozent liegt, was bedeutet, dass der größte Teil der Patientinnen und Patienten in einem Bereich liegt, den Sie eigentlich so nicht akzeptieren würden, nämlich über 8 Prozent. Dies bedeutet zudem, dass hier mit dem Monitoring in der Studie möglicherweise etwas schiefgelaufen ist. Das ist unser Punkt.

Unsere Aussage ist gar nicht, die stärkere HbA1c-Senkung habe den Unterschied bewirkt; denn eigentlich falsifiziert ja diese Studie sogar diese Annahme, weil diese Studie einen stärkeren Unterschied in der HbA1c-Senkung zwischen den Gruppen, aber einen kleineren Unterschied hat, was die kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität angeht, im Gegensatz zu den anderen Studien EMPAREG und LEADER, nämlich keinen Mortalitätsunterschied. Also, das ist gar nicht unsere Aussage. Vielmehr sieht man daran im Grunde genommen, dass das, was eigentlich in der Studie gemacht werden sollte, auch nach Protokoll, durch warum auch immer fehlendes Monitoring, unzureichendes Monitoring – vielleicht hat das Briefeschreiben nicht ausgereicht –, durch Multinationalität der Studie schlicht und einfach nicht erreicht worden ist. Das ist das, was man an der Studie feststellen muss. Wenn man dann auch noch einmal zu der Zusammenfassung kommt, Frau Thiele, so haben Sie ja

gesagt, MACE und auch Schlaganfall. – Na ja, der Unterschied im MACE ist eben durch den Schlaganfall bedingt, Sie sehen ihn bei den anderen nicht. Diese Doppelzählung macht also wenig Sinn. Wenn Sie bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Sie haben ja selber Sensitivitätsanalysen gerechnet – die makrovaskulären und mikrovaskulären Ereignisse herausrechnen, haben Sie kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr.

Ich will die Studie an dieser Stelle nicht kleinreden; darum geht es nicht. Mir geht es nur darum, an dieser Stelle die Vor- und Nachteile ein bisschen sachlicher zu beschreiben.

Abschließend würde ich nichtsdestotrotz auch mit einem Blick auf die Zukunft sagen: Ihre Einleitung, dass diese Studie zur Zulassung vorgelegen hat, kann ich nur sehr begrüßen, also dass das wirklich geklappt und funktioniert hat. Bei der EMPA-REG-Studie war es ja fast so, indem man mit dem Phase-III-Programm eben auch schon begonnen hat, eine solche Studie aufzusetzen. Ich halte es für sehr wichtig – natürlich ist es besser, diese Studie erst einmal zu haben als sie zunächst nicht zu haben –; aber ich glaube, dass wir uns darüber unterhalten müssen, wie man diese Studien zukünftig so designt, damit Sie das, was Sie eigentlich in der Studie machen wollen, das, was Sie in Ihrem Protokoll für die Studie definieren, auch wirklich durch entsprechende Maßnahmen in der Studie tatsächlich erreichen; denn das haben Sie hier nicht. Das ist das Problem der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Thiele, bitte.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Ich habe das jetzt nicht unbedingt als Fragen verstanden, Herr Dr. Kaiser, will aber eine Sache zu den 16 bzw. 13 Patienten anmerken. Sie haben sicherlich recht, dass das absolute Zahlen sind. Ich bin zwar keine Statistikerin, aber es ist natürlich sowohl für den nicht tödlichen Schlaganfall statistisch signifikant als auch – deswegen haben wir ja auch gesagt, dass wir die FOCUS-Studie aufgesetzt hatten – bei den Retinopathien. Also, ich habe damit jetzt nicht irgendwie die Retinopathien kleinreden wollen. Vielmehr ist uns dies durchaus bewusst. Es ist ja nun einmal üblich, so etwas nach statistischer Signifikanz auszuwerten, und deswegen denke ich, dass wir hier trotzdem beim nicht tödlichen Schlaganfall einen patientenrelevanten Endpunkt haben, den wir nicht einfach so unter den Tisch fallen lassen sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Da bin ich vielleicht nur missverstanden worden. Es war gar nicht mein Punkt, dass ich gesagt habe, Sie sollten den Schlaganfall nicht rechnen. Das ist völlig berechtigt und steht ja auch als statistisch signifikant in unserer Bewertung. Mir geht es um die allgemeine Aussage, 40 Prozent kardiovaskulär, aber es sind ja nur 13 Ereignisse. Das betrifft nicht nur Sie, sondern das betraf die Runde insgesamt. Ich glaube, es ist gut, wenn man die Ergebnisse einmal mit gleichem Maßstab sichtet, was Vor- und Nachteile angeht, um dann zu überlegen, was daraus resultiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Müller-Wieland und dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Nur in Ergänzung selbstverständlich, jetzt in dem Tenor: Ja, es ist eine relativ kleine Studie, weil sie eben auch nicht primär so designt war.

Vielleicht noch zu den Retinopathien, Herr Kaiser: Das ist für uns auch neu, und ich glaube, wir sind nicht darüber hinweggegangen, ob das eine gut oder das andere schlecht ist. Wir sind in der Diskussion, wir sind auch in der Fachgesellschaft in einer Diskussion, wie wir damit klinisch umgehen. Deswegen ist meines Erachtens die Zusammenarbeit mit den Ophthalmologen extrem wichtig; denn

wenn die Aussage, das ist vorbestehende Retinopathie oder nicht, dann wäre natürlich die Empfehlung, vorher und/oder auch anders zu dosieren oder anders zu eskalieren. Das können wir jetzt lernen, das konnten wir im Studium nicht lernen; denn das wussten wir vorher nicht. Meines Erachtens haben wir in der Stellungnahme durchaus dargelegt, welche Konsequenz man daraus eventuell zieht.

Der Stroke war zunächst einmal der primäre Endpunkt. Der Schlaganfall – das bestreiten wir auch gar nicht – ist natürlich auch aus der Patientenperspektive relevant; das wissen Sie. Er hat aus Patientenperspektive einen höheren Stellenwert als ein Myokardinfarkt. Umso wichtiger ist ja auch Ihre Diskussion; das haben wir ja auch intensiv diskutiert, deswegen auch mit den Nephrologen zusammen diskutiert: Liegt es eventuell an der Blutdrucksenkung und/oder etwas anderem? Nach allen Daten, die wir im Moment diskutieren, glauben wir, dass das nicht allein dadurch erklärbar ist.

Der Punkt, den wir ja auch in der Kontrollgruppe bei dieser Studie auch gemacht haben, ist, was ist und was sein könnte, halte ich für extrem wichtig, und das müssen wir auch vertiefen. Nur jetzt von vornherein zu sagen, die Daten, die wir vorliegen haben, deswegen kann man den positiven Effekt nicht als therapierelevant einschätzen, darin sind wir einfach zurückhaltend. Ich sage es noch mal: Das ist natürlich auch ein besonderes Kollektiv, was im Übrigen auch anders ist als in anderen kardiovaskulären Outcome-Trials. Also, 58 Prozent der Patienten hatten bereits eine Insulintherapie; das sind die Patienten mit einem HbA1c-Wert von 8,0. Jeder hat Patientengruppen vor Augen, wo Sie normalerweise die Therapie eskalieren, aber nichts am HbA1c sehen, Konstellationen, bei denen wir sagen: Mensch, da müssen wir vielleicht umdenken. Ich würde jetzt aber auch nicht negieren, dass immerhin über die 2,3 Jahre der HbA1c-Wert konstant blieb. Normalerweise würden wir eher erwarten, wenn man nichts tut, dass der HbA1c-Wert über die zwei Jahre noch schlechter wird.

Das Semaglutid ist ja Gegenstand der ersten Studie; dazu mussten wir in dieser Zeit auch lernen. Aber Sie haben potenziell eine Substanz, die, wenn Sie sie geben, das HbA1c wie hier auch im Mittel um die 1,5 Prozent senkt, manche mehr und manche weniger. Also, dass man dazu zunächst einmal ein Studiendesign wählt, eine Patientengruppe mit einem etwas höheren Ausgangswert des HbA1c als 7,1, ist meines Erachtens zumindest nachvollziehbar.

Bei allem anderen gebe ich Ihnen 100 Prozent Recht. Ich glaube, wir kommen auch zu dem Punkt – dies auch als Wunsch; das wissen Sie auch –, dass wir gegebenenfalls für solche Studien die Kontrollgruppe *[anders gestalten]*. Aber dann müssen wir es operationalisieren und auch international gemeinsam vorschlagen, weil wir ansonsten nicht weiterkommen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen oder Bemerkungen dazu? – Herr Kaiser und dann Frau Bickel und Herr Marx.

Herr Dr. Kaiser: Den Punkt mit der Vergleichstherapie haben wir ja bereits an mehreren Stellen besprochen. – Vielleicht noch kurz zu dem Schlaganfall. Ich glaube, dass es hier wichtig ist – das liegt einfach in der Natur der Sache dieser eher kleineren Studie –, dass man selbstverständlich auch auf die Präzision der Daten schauen muss. Wir haben hier zwar einen Effektschätzer, der 40 Prozent Risikoreduktion zeigt, aber das Konfidenzintervall geht bis 0,99. Also, das ist jetzt auch nicht inkompatibel mit einer Erklärung, dass ein Blutdruckunterschied im Mittel von 1, 2 oder 3 mmHg das möglicherweise bewirkt hat. Das ist aber alles Spökenkiekerelei. Ich will nur sagen: Das ist nicht inkompatibel an der Stelle, weil eben die Ergebnisse so unpräzise sind, wie sie sind. Wenn Sie jetzt eine sehr enge Effektschätzung um die 0,6 hätten, dann wäre das eine andere Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu jetzt Frau Hotzy und Herr Professor Lehrke.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Ich würde gern noch etwas zu der Umsetzung des Standard of Care in der Studie sagen. In diesem Zusammenhang hatte Herr Kaiser erwähnt, dass da durchaus ein Großteil der Patienten die Zielwertvorgaben nicht erreicht habe und dass es deswegen Mängel im Studiendesign gebe. Aber natürlich waren diese Zielwertvorgaben immer unter Berücksichtigung dieser Hochrisikopopulation umzusetzen, und zwar patientenindividuell, und sie waren auch zwischen dem Patienten und dem Prüfarzt gemeinsam festzulegen. Wir gehen davon aus, dass es bei dieser Patientenpopulation nicht immer möglich war, diesen Zielwert des HbA1c zu erreichen.

Wenn wir uns dann gleichzeitig noch andere kardiovaskuläre Langzeitstudien anschauen, die hier in diesem Rahmen schon durchs AMNOG-Verfahren gegangen sind oder auch im Rahmen des Rapid Reports durch das IQWiG bewertet wurden – ich spreche da von der EMPA-REG OUTCOME-Studie und von der LEADER-Studie –, so sehen wir, dass wir auch bei diesen Studien mit einer ähnlichen Hochrisikopatientenpopulation keine gleichwertigen HbA1c-Verläufe oder Blutdruckverläufe erreichen. Ich könnte das jetzt auch in Zahlen benennen. Bei der SUSTAIN-6-Studie haben wir zeitweise HbA1c-Unterschiede von 1 Prozent. Aber in der EMPA-REG-Studie gab es auch HbA1c-Unterschiede bis 0,5 Prozent, in der LEADER-Studie von 0,75 Prozent. Was den systolischen Blutdruck angeht, handelt es sich bei uns um 1,5 mm Quecksilbersäule; in der EMPA-REG-Studie waren das bis zu 4 mm Unterschied. Also, wir gehen tatsächlich nicht davon aus, dass das die Ergebnisse infrage stellt, sondern dass es einfach die Versorgungsrealität widerspiegelt.

Ich würde gern noch etwas zu dem von Herrn Kaiser angesprochenen Punkt sagen, dass es sich hier auch um eine multinationale Studie handele. Meines Erachtens haben wir im Rahmen der Dossiererstellung und auch im Rahmen der Stellungnahme *post hoc* Subgruppenanalysen für Regionaleffekte und auch Versorgungsstandards gezeigt und dargelegt. Insgesamt können wir sagen, dass über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg eigentlich keine konsistente Effektmodifikation zu sehen war. Das heißt, wir gehen davon aus, dass dieser Punkt hier eigentlich nicht mehr diskutiert werden muss. Wir gehen davon aus, dass alle Ergebnisse, die wir hier gesehen haben, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Wenn ich noch ergänzen darf, was das Thema mit den schweren unerwünschten Ereignissen angeht: Da erwähnten Sie, dass wir da die Folgekomplikationen herausgerechnet hätten und keine Signifikanz mehr hätten. Das kann ich so nicht teilen. Wir haben vor allen Dingen die SOC Herzerkrankungen herausgerechnet. Auch nach diesem Herausrechnen haben wir immer noch ein signifikantes Ergebnis und eine Risikoreduktion von 11 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur kurz. – Ich meine, die Analyse könnten wir ja gar nicht selber rechnen. Das ist Ihre zusammenfassende Analyse, in der Sie alle SOC zu den Folgekomplikationen herausgerechnet haben, kombiniert – eben nicht nur die Herzerkrankungen –, und da kommt dann $pi = 0,4487$ heraus.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Darf ich da noch etwas entgegenhalten? – Wir haben einzeln erst die SOC Herzerkrankungen herausgerechnet, einzeln die SOC Nervenerkrankung herausgerechnet, einzeln chirurgische und medizinische Eingriffe und auch Nieren- und Harnwegseffekte herausgerechnet. Bei den einzeln herausgerechneten SOC haben wir immer signifikante Ergebnisse, außer wenn wir Erkrankungen des Nervensystems herausrechnen und/oder wenn wir alle SOC gemeinsam herausrechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Lehrke, bitte; dann Frau Bickel und Herr Marx.

Herr Prof. Dr. Lehrke (DGK): Ich möchte gerne zur Studienqualität noch etwas sagen. Wenn man sich die Risikofaktoren anschaut, die man gut einstellen kann, für die auch Zielwerte gefordert sind, dann ist hier zum einen das LDL-Cholesterin zu nennen, der Blutdruck, aber auch der HbA1c. Für das LDL-Cholesterin wäre für diese Population ein diesbezüglicher Wert von 70 zu fordern. Es sind ein paar Patienten dabei, die in der Primärprävention sind; da wäre es 100. Das LDL-Cholesterin, das hier erreicht wurde, waren 81 mg/dl, was für mich dafür spricht, dass das durchaus eine gut durchgeführte Studie war, das wäre also erst mal das, was wir auch in anderen vergleichbaren kardiovaskulären Endpunktstudien sehen.

Zum Bluthochdruck: Der anzustrebende Zielbluthochdruck betrug zu dem Zeitpunkt, als die Studie durchgeführt wurde, 140/90. Insofern sind wir im Mittleren unter diesem Blutdruck. Das bedeutet, es sind trotzdem einige Patienten dabei, die darüber sind. Trotzdem haben wir, wenn wir das mit anderen kardiovaskulären Endpunktstudien vergleichen, hier erst einmal ein Erreichen des Zielkorridors für den Blutdruck. Von daher gab es aus meiner Sicht auch hier eine adäquate Durchführung der Studie.

Beim HbA1c würde ich Ihnen zustimmen, dass man sagt, man kann natürlich noch tiefer gehen – die Studie hat sich das auch zum Ziel gesetzt –, aber trotzdem sei noch einmal daran erinnert: Wir hatten einige Studie hierzu: die HbA1c-Reduktion hat keinen Vorteil erbracht. Von daher fand hier auch eine Neubewertung des HbA1c über die letzten Jahre statt, und es wurde ein größerer Therapiekorridor definiert, innerhalb dessen sich der HbA1c aufzuhalten hat. Insofern ist damit unter Umständen auch zu erklären, dass hier die Begeisterung der Zentren, eine strenge HbA1c-Reduktion durchzuführen, geringer war.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Gemäß Studienprotokoll sollten die Patienten, die einen HbA1c-Wert von < 8 Prozent hatten, zu Studienbeginn erst einmal die Insulindosis um 20 Prozent reduzieren. Wie hoch war dieser Anteil der Patienten in der Studie, bei denen das gemacht werden musste?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Hotzy.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Zu Baseline haben wir in beiden Studienarmen 58 Prozent der Patienten auf Insulintherapie.

(Zuruf von Frau Bickel)

– Dann habe ich Ihre Frage vielleicht nicht ganz verstanden.

Frau Bickel: Das habe ich dem IQWiG-Bericht auch entnommen. Aber es geht um diejenigen Patienten, die halt einen HbA1c-Wert < 8 Prozent hatten und bei denen die Dosis reduziert werden musste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Das können wir, glaube ich, im Augenblick leider nicht beantworten, müssen wir nachschauen. Wir können es aber gerne nachliefern. Das wissen wir im Augenblick nicht.

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

Frau Bickel: Ich habe eine weitere Frage. Wenn ich es richtig entnommen habe, laufen da noch weitere Endpunktstudien zu Semaglutid. Ist das richtig? Wenn ja, welche Studien sind das, und wann sind diese beendet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele, bitte.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Wir haben noch eine Studie aufgelegt. Sie nennt sich SUSTAIN-11-Studie und läuft bis 2021. Hierbei geht es dann wirklich auch um die glykämische Kontrolle. Das ist eine hoffentlich AMNOG-konforme Diabetesstudie. Wie gesagt, sie läuft bis 2021. Dann werden wir auch wieder ein Dossier einreichen wollen.

Entschuldigung, außerdem läuft natürlich die FOCUS-Studie, die ich ja schon erwähnt hatte. Sie läuft natürlich auch, ist aber erst 2025 fertig. Da schließen wir nächsten Monat den ersten Patienten ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.– Herr Kienhöfer, ergänzend?

(Herr Dr. Kienhöfer [Novo Nordisk] schüttelt den Kopf)

– Okay. Dann habe ich Herrn Marx. – Bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Wir konnten dem IQWiG-Bericht jetzt entnehmen, dass in der Studie ein relativ geringer Anteil an einer Therapieeskalation im Sinne einer ICT durchgeführt wurde. Deshalb wollte ich die Kliniker noch einmal konkret fragen, wie Sie das bewerten, insbesondere vor dem Hintergrund des multimorbiden Patientenkollektivs hier in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Die intensivierete Insulintherapie hat bei der Therapie des Typ-II-Diabetes in diesem Patientenkollektiv an Stellenwert deutlich abgenommen, seitdem eben nicht hypoglykämisierende GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Verfügung stehen. Die Rationale dafür sind auch Studiendaten aus kleineren anderen Studien, wie zum Beispiel die 4b-Studie, die eine ICT oder eben eine Basalinsulintherapie plus die Gabe eines kurz wirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten zu der Insulintherapie verglichen hat. Andere Studien haben ähnliche Ergebnisse gebracht: gleiche HbA1c-Absenkung, weniger Hypoglykämien im GLP-1-Insulinkombinations-Arm als in der ICT-Gruppe und natürlich der Gewichts- und Blutdruckunterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Marx? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur dazu zur Ergänzung. Ja, solche Daten kenne ich auch. Das Problem dieser Studien ist dann natürlich, dass sie genau das, weshalb die intensivierete Insulintherapie an Bedeutung verloren hat, im Vergleichsarm untersagen, weil das im Interventions-Arm eben gegeben wird. Das ist das Dilemma einer solchen Studie, sodass man sich dann ernsthaft fragen muss, inwieweit man eine solche Studie verblindet durchführen kann, weil es natürlich nicht darum geht, dass es im Interventions-Arm doppelt gegeben wird mit den GLP-1-Agonisten. Aber das, was Sie in der Studie hier eben gemacht haben, ist, dass Sie – – Deswegen ist das keine gute Begründung dafür, dass hier die ICT nicht angewandt wird, weil die GLP-1 eben per Studienprotokoll nicht zur Verfügung standen. Das ist eben das Problem der Studie.

Es geht auch noch um einen anderen Punkt, den Sie, Herr Hecken, in der Einleitung auch erwähnt haben, nämlich die 20-Prozent-Senkung. Es ist natürlich aus einer Perspektive der Interventionsgruppe völlig nachvollziehbar, dass Sie hier am Anfang eine 20-Prozent-Insulinsenkung machen. Aber das ist eben aus einer Perspektive der Kontrollgruppe nicht nachvollziehbar, weil die Patienten ja aus einer Situation – das ist die Definition in dieser Studie – mit einer unzureichenden Blutzuckereinstellung kommen und das dann senken. Auch da ist die Frage also nicht nur, sich darüber Gedanken zu machen, wie man Vergleichstherapie zukünftig umsetzt, sondern auch, sich Gedanken darüber zu ma-

chen, wie man Verblindung in einer solchen Situation überhaupt noch machen kann oder ob man nicht in eine Situation geht, aus der heraus man – dann sind wir eben vielleicht auch dabei, nicht nur an FDA und EMA zu denken – versorgungsnähere Fragen beantworten kann, weil man zum Beispiel GLP-1 im Vergleichsarm dann auch ermöglicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gallwitz, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Vielleicht einfach nur zur Erklärung: Die Studien, die ich genannt habe, das ist einfach die hypothetische Rationale, warum sozusagen die intensivierte Insulintherapie generell in den Hintergrund tritt. Es ist natürlich klar, dass jetzt in der SUSTAIN-6-Studie die Gabe von GLP-1-Analoga im Vergleichsarm nicht vorgesehen war. Die Rationale ist sozusagen, durch die Nichtgabe von schnell wirkendem Insulin zu den Mahlzeiten eine gewisse Therapiesicherheit bezüglich Hypoglykämien hineinzubringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Da habe ich jetzt noch eine Nachfrage. Also, war denn eine intensivierte Therapie ausgeschlossen, also dass man die Insulintherapie intensivieren konnte, hin zu einer ICT?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kienhöfer.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Nein, diese Therapiemöglichkeit war nicht ausgeschlossen. Es ist alles im Sinne von Standard of Care möglich gewesen, und ich würde hier genau noch ergänzen, dass bei 14 Prozent der Patienten in der Placebo-Gruppe auch eine Basal-Bolus-Therapie, also eine ICT, während der Studie begonnen wurde oder durchgeführt wurde; übrigens bei knapp 7 Prozent der Patienten auch im Interventions-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Woher kommen diese 14 Prozent? Ich frage dies, weil die Neugabe eines Bolus-Insulins in dieser Gruppe deutlich geringer lag, nämlich bei 0,8 Prozent oder so ungefähr; ich gucke gerade noch einmal. – Bolus-Insulin: 8 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kienhöfer.

Herr Dr. Kaiser: Also, wenn Sie jetzt mit Mischinsulin eine intensivierte Insulintherapie machen, wird es schwierig.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Wir hatten das separat ausgewiesen, Basal- und Bolus-Insulin.

Herr Dr. Kaiser: Ja, aber die Frage war: Wie viele Patienten haben neu eine intensivierte Insulintherapie bekommen? Ausweislich Ihrer Zahlen haben 8 Patienten gleich 0,5 Prozent neu ein Bolus-Insulin bekommen. Da passen mir Ihre Zahlen jetzt nicht zusammen; vielleicht verstehe ich es einfach nur nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kienhöfer.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Das ist richtig. Ein Bolus-Insulin alleine haben 0,5 Prozent der Patienten bekommen. Wir haben hier aber auch separat ausgewiesen, wie viele Patienten während der Studie mit einer Basal-Bolus-Therapie begonnen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Sorry, aber das ist nach den Zahlen, die Sie hier vorliegen haben – Sie haben hier in Ihrem Dossier beschrieben – das haben also nicht wir gerechnet, sondern es steht in Ihrem Dossier –, dass 24 Prozent der Patienten eine neue Insulintherapie bekommen haben. Unter diesen 24 Prozent der Patienten gibt es 11 Prozent, die ein Basalinsulin bekommen haben, und 8 Prozent, die ein Bolus-Insulin bekommen haben. Die Zahlen summieren sich auf mehr als 24 Prozent auf. Das heißt, es sind keine disjunkten Angaben. Also müssen die 8 Patienten tatsächlich die vollständigen Angaben eines neuen Bolus-Insulins sein. Ich verstehe Ihre Zahlen gerade noch nicht; vielleicht können Sie auch sagen, wo sie stehen.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Also, es waren 0,5 Prozent der Patienten, die ein Bolus-Insulin dazu bekommen haben, nicht 8 Prozent der Patienten.

Herr Dr. Kaiser: Genau, 8 Patienten, 0,5 Prozent.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): 8 Patienten, 0,5 Prozent; genau. 24 Prozent haben neu angefangen mit einer Bolus-Therapie – wir haben das im Dossier auch noch mal ausgewiesen – und 14 Prozent Basal-Bolus. Das steht auf Seite 116 im Modul 4e.

Herr Dr. Kaiser: Jetzt habe ich das Missverständnis: 24 Prozent haben eine Insulintherapie bekommen, –

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Genau.

Herr Dr. Kaiser: – aber nicht eine Basis-Bolus-Therapie.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Nein.

Herr Dr. Kaiser: 14 Prozent haben eine Mischinsulintherapie bekommen; das ist keine intensivierete Insulintherapie. Das ist etwas anderes. Also haben, wenn man Bolus-Insulingabe als Proxy für den Beginn einer intensivierten Insulintherapie sieht, 8 Patienten – Auch sie müssen nicht unbedingt eine intensivierete Insulintherapie bekommen haben – wenn überhaupt, dann das –, aber sicherlich nicht das Mischinsulin. Also, es ist praktisch nicht eingesetzt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Aber Sie hatten ja eben bestätigt, es war nicht ausgeschlossen. Das heißt, es war ja eine randomisierte, kontrollierte, verblindete Studie, und es hätte gemacht werden können, sofern die Ärzte die Notwendigkeit dafür gesehen hätten.

Ich habe trotzdem noch eine Frage, weil Sie ja eben – ich glaube, das kam von Ihnen, Herr Professor Gallwitz – gesagt haben, dass GLP-1-Analoga nicht mit einem Hypoglykämierisiko verbunden seien; so kannte ich das eigentlich auch. Jetzt steht aber in der Fachinformation, was ich dann interessant fand: Wenn Ozempic zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben wird, solle eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. – Können Sie mir das erklären?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich erklärte Ihnen, die hypoglykämisierende Wirkung kommt durch das Insulin oder den Sulfonylharnstoff zustande. Beim Sulfonylharnstoff ist in der Kombination mit in-

kreinbasierten Therapien noch die Besonderheit zu erwähnen, dass der Hypoglykamieschutz, den die Inkretintherapie alleine hat, durch den Sulfonylharnstoff aufgehoben wird. Das ist in der molekularen Wirkungsweise der Sulfonylharnstoffe erklärt, die eben an die Kalium-ATPase an der Zellmembran der Betazelle binden und damit unabhängig von anderen Wirkprinzipien und unabhängig von der umgebenden Glykosekonzentration eben die Insulinsekretion aus der Betazelle stimulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Bickel?

Frau Bickel: So richtig verstanden habe ich es immer noch nicht. Dass Sulfonylharnstoffe oder Insulin auf jeden Fall ein Hypoglykämierisiko haben, das ist klar. Aber warum soll ich jetzt deren Dosis senken, wenn ich zusätzlich ein GLP-1-Analogen habe?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Das ist genau das, was ja auch im Studienprotokoll gemacht worden ist, weshalb wir gesagt haben, das ist durchaus sinnvoll; denn wenn Sie die Insulindosis und den Sulfonylharnstoff als Hypoglykämierisiko lassen, aber jetzt GLP-1 hinzugeben und auf einem anderen Mechanismus das HbA1c zusätzlich herabsetzen, dann erhöhen Sie das Risiko für die Insulin ... *[akustisch unverständlich]*

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Wer möchte zusammenfassen? – Frau Thiele, bitte schön.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Vielen Dank für die Diskussion. Aus ihr habe ich jetzt mitgenommen, dass die Studie SUSTAIN 6 Fragen aufwirft, aber dass sie zumindest aus Sicht der Kliniker und Praktiker durchaus eine solide gemachte Studie ist. Wie immer kann man Verbesserungen einführen. Wir müssen uns jetzt aber hier mit dieser Studie beschäftigen.

Ich möchte nochmals darauf hinweisen: Es ist klar, dass darin wenig Patienten eingeschlossen waren. Es war aber auch eine Studie, die so konzipiert war, dass sie zur Zulassung vorgelegt wird. Wir haben trotzdem diese statistisch signifikanten Zeichen in Bezug auf kardiovaskuläre Sicherheit und kardiovaskuläre positive Effekte, die patientenrelevant sind. Wir haben nicht über die Nephropathien gesprochen, die auch hier durchaus mit signifikanten positiven Signalen für die Hochrisikopatientengruppe herausgekommen sind. Ich kann im Grunde genommen den G-BA nur bitten, diese Studie ebenfalls zu bewerten. Wir hoffen da natürlich auf einen entsprechenden Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt in der letzten reichlichen Stunde hier Rede und Antwort gestanden haben und die offenen Fragen mit uns gemeinsam diskutiert haben. Wir werden das bei der dann abschließenden Entscheidungsfindung zu werten haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 16:35 Uhr