

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Insulin degludec

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2019
von 14:26 Uhr bis 15:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Minarzyk

Frau Wild

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

Frau Dr. Röhrig

Frau Dr. Tangermann

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

Herr Dr. Simang

Frau Pilz

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

Herr Dr. Kienhöfer

Frau Mathey

Frau Dr. Nicola

Frau Dr. Thiele

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

Herr Dr. Schwenk

Herr Dr. Bornholdt

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

Herr Dr. Klinge

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft:**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Herr Prof. Dr. Kulzer

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:26 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Es geht um Insulin degludec, Aufruf nach § 13 Verfahrensordnung. Basis der mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2019, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novo Nordisk Stellung genommen hat, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, weiter die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Forschergruppe Diabetes in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly, MSD Sharp & Dohme, Sanofi und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir wie üblich Wortprotokoll führen. Deshalb habe ich auch die herzliche Bitte, dass Sie nachher Mikrofon benutzen und Ihren Namen nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Nicola, Frau Mathey, Frau Dr. Thiele und Herr Dr. Kienhöfer da sein – ja –, dann für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Klinge und Herr Dr. Wille – ja –, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Müller-Wieland und Herr Professor Kulzer – ja –, für Boehringer Frau Minarzyk und Frau Wild – ja –, für Lilly Frau Dr. Röhrig und Frau Dr. Tangermann – ja –, für MSD Herr Dr. Simang und Frau Pilz – ja –, für Sanofi Herr Dr. Schwenk und Herr Dr. Bornholdt – ja –, für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Sind alle aufgerufen worden? – Jawohl.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung oder zu sonstigen aus seiner Sicht relevanten Punkten darzustellen. Mich interessiert im Verlauf der Anhörung, wie die vom IQWiG herausgearbeiteten negativen Effekte von Insulin degludec auf den Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ in der Extensionsstudie der Patientengruppe a) einzuschätzen sind. Das wird sicherlich ein wichtiger Punkt für die Diskussion sein. Außerdem interessiert mich, wie die klinischen Erfahrungen mit Insulinanaloga in der Langzeitbehandlung von Diabetes-Typ-2-Patienten insbesondere bezüglich kardiovaskulärer Effekte einzuschätzen sind und wie die Optimierung der antidiabetischen Therapie bei den Patienten der DEVOTE-Studie bewertet wird. Das sind ja eigentlich die drei kritischen Punkte.

Ich nehme an, Frau Dr. Thiele, Sie beginnen. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für Ihre Einleitung. Selbstverständlich werden wir Ihre Fragen im Laufe der Diskussion hoffentlich gut beantworten können.

Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich in *medias res* gehe, nenne ich noch ganz kurz die Zuständigkeiten. Frau Mathey rechts neben mir war maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich. Links neben mir sitzt Frau Dr. Nicola; sie hat die medizinischen Fragen im Dossier bearbeitet. Sie ist darüber hinaus auch praktizierende Diabetologin, kann also auch aus der Praxis berichten. Ganz links sehen wir Herrn Dr. Kienhöfer, den Sie ja schon aus der alten Anhörung von vor vier Wochen zu Semaglutid/Ozempic kennen.

Kommen wir zum heutigen Verfahren: Wir befinden uns heute im zweiten Anlauf für Insulin degludec, das mit *brand name* Tresiba heißt, für das Novo Nordisk bereits im März 2014 das erste Dossier eingereicht hatte. Wir alle wissen, dass dieses Verfahren aus formalen Gründen zu keinem Zusatznutzen geführt hat.

Der G-BA hat dann im März letzten Jahres für Insulin degludec erneut aufgerufen, und zwar auf Grundlage insbesondere der bis zu diesem Zeitpunkt fertiggestellten kardiovaskulären Outcome-Studie DEVOTE. Diesem Aufruf ist Novo Nordisk gefolgt. Wir haben aus den damaligen Versäumnissen gelernt und uns nach einem Beratungsgespräch mit dem G-BA extensiv mit der wirklich sehr komplexen Datenlage zu Tresiba auseinandergesetzt und sie bestmöglich und vollumfassend versucht aufzuarbeiten. So präsentieren wir jetzt in dem vorgelegten Dossier neun klinische Studien und zwei Metaanalysen. Wir haben uns auch sehr darum bemüht, dabei die formalen Anforderungen der AMNOG-Methodik durch- und einzuhalten.

Was uns hier neben den Fragen, die Herr Professor Hecken eben aufgeworfen hat, besonders wichtig ist zu diskutieren, sind folgende zwei Punkte. Es geht hier um die Bewertung eines Basalinsulins. Die klinischen Studien, die wir präsentieren, haben sowohl in der Prüflintervention als auch im Vergleichsarm jeweils ein Insulin, nämlich degludec und glargin. Wir betrachten somit eine Therapie für solche Patienten, die aufgrund ihres Krankheitszustandes eine Insulintherapie benötigen. Insulin hat allerdings im Gegensatz zu bereits vom G-BA bewerteten Antidiabetika, zum Beispiel DPP-4-Inhibitoren oder SGLT-2-Hemmern, ein intrinsisches und vergleichsweise hohes Hypoglykämierisiko. Das zeigt sich zum Beispiel in jeder Fachinformation zu einem Insulin, worin Hypoglykämien als häufigste Nebenwirkung aufgeführt sind. Wenn man sich die DMP-Auswertung der KV Nordrhein von 2014 anguckt, sieht man dort, dass unter Insulin ein gegenüber anderen Antidiabetika zehnfach höheres Hypoglykämierisiko dokumentiert wurde. Diese substanzspezifische Besonderheit von Insulin muss daher aus unserer Sicht bei einer Nutzenbewertung eines Basalinsulins als Endpunkt berücksichtigt werden.

Die Studienergebnisse zu Tresiba über alle Anwendungsgebiete und Patientensubgruppen hinweg zeigen, dass es bei vergleichbarer Blutzuckersenkung im Vergleich zur Vergleichstherapie zu weniger Hypoglykämien gekommen ist, insbesondere zu weniger nächtlichen Ereignissen. Dieses Phänomen wird uns übrigens auch aus dem klinischen Alltag von vielen Ärzten und Patienten zurückgespielt.

Kurz zur besonderen Relevanz von nächtlichen Hypoglykämien: Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann ihr in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies ist nachts nur eingeschränkt möglich, und deswegen bilden nächtliche Hypoglykämien bzw. die Angst vor diesen eine große Belastung für Diabetespatienten und natürlich für ihre Angehörigen. Neben gesundheitlichen Folgen wie kardiovaskulären Ereignissen beeinträchtigen nächtliche Hypoglykämien beispielsweise die Schlafqualität, damit verbunden natürlich die Konzentrations- und Arbeitsfähigkeit am Folgetag und damit auch die Leistungsfähigkeit. Wir glauben, dass nächtliche Hypoglykämien besonders gut zur Beurteilung des Sicherheitsprofils von Basalinsulin geeignet sind, da in der Nacht anders als am Tag Einflussfaktoren wie Mahlzeiten und physische Aktivität ausgeschaltet sind.

Zusammengefasst sind wir also der Meinung, dass nächtliche Hypoglykämien einen separat zu betrachtenden patientenrelevanten Endpunkt darstellen, der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden müsste; dies würden wir gerne mit Ihnen heute hier diskutieren.

Der zweite Punkt war, dass der G-BA zu einer erneuten Nutzenbewertung aufgerufen hat, und dies besonders im Hinblick auf die bereits vollendete kardiovaskuläre Outcome-Studie DEVOTE. Die DEVOTE-Studie hat über die Dauer von zwei Jahren ungefähr 7.600 Patienten, erwachsene Typ-2-Diabetiker, untersucht und hier die kardiovaskuläre Sicherheit explizit belegt. Hierauf gehen wir jetzt auch gleich noch weiter an; Frau Nicola kann das dann ausführen. Letztendlich ist es aber so, dass sowohl die EMA als auch die FDA das Signal, was Sie schon angesprochen hatten, Herr Hecken, damit beschlossen haben. Aber hierzu können wir gerne auch noch tiefer einsteigen.

Darüber hinaus zeigte sich bei den Patienten mit kardiovaskulärem Risiko auch eine signifikante Reduktion schwerer Hypoglykämien. Sie sind für die betroffenen Patienten besonders gefährlich; denn schlimmstenfalls kann es zu bleibenden Hirnschäden, Koma und Tod führen. Deshalb sind wir der Meinung, dass die DEVOTE eine sehr relevante Studie ist, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden muss und die relevante Reduktionen schwerer Hypoglykämien und die kardiovaskuläre Sicherheit belegt.

Das ist im Grunde unser Eingangsstatement. Wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Vorsitzender, würde ich dann an Frau Nicola übergeben, die gerne noch etwas detaillierter auf Ihre Frage bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit eingehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Ich möchte gerne nochmals kurz auf den von Ihnen angesprochenen Punkt des vermeintlichen Nachteils beim akuten Koronarsyndrom in Anwendungsgebiet a) eingehen. In unserer Stellungnahme haben wir dazu schon ausführlich Stellung genommen.

Die kardiovaskuläre Outcome-Studie DEVOTE hat bei über 7.600 Patienten mit Typ-2 Diabetes die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec bestätigt. Spätestens nach Vorliegen dieser Studie haben beide Zulassungsbehörden, sowohl die EMA als auch die FDA, kein erhöhtes Risiko mehr für Insulin degludec gesehen. Das Signal in den regelmäßigen Sicherheitsberichten in PSURs wurde damit auch geschlossen. Weder im aktuellen Risk-Management-Plan noch aus der aktuellen Abfrage unserer globalen Pharmakovigilanzdatenbank ergab sich ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom.

Jetzt noch kurz zu der von Ihnen angesprochenen Extensionsstudie. Hier sehen wir zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis, aber nur in dieser einen unverblindeten Extentionsstudie. Die Ergebnisse müssen sicherlich auch vor dem Hintergrund des erhöhten Verzerrungspotenzials dieser Studie gesehen werden, was ja auch das IQWiG so gesehen hat. Dadurch, dass es den Patienten freigestellt war, an der Extentionsstudie teilzunehmen, haben wir hier einen um 30 Prozent reduzierten Patientenpool. Damit haben wir letztlich eine gebrochene Randomisierung und aufgrund der wenigen Ereignisse auch ein breites Konfidenzintervall. Somit sind diese Ergebnisse sicherlich von limitierter Aussagekraft. Dieser Beurteilung der limitierten Aussagekraft der Extentionsstudie hat sich damals auch die EMA angeschlossen und Insulin degludec auf Basis des Beginns des Studienprogramms schon vor Vorliegen der DEVOTE-Studie zugelassen.

Aufgrund der begrenzten Datenlage des Zulassungsprogrammes, in denen ja kardiovaskuläre Endpunkte nur als Sicherheitsparameter und nicht als primärer Zielparameter erhoben wurden, wurde dann die eben schon mehrfach zitierte kardiovaskuläre Outcome-Studie durchgeführt. Diese Ergebnisse sind aufgrund der geplanten Größe und Dauer sowie der Tatsache, dass wir hier einen Fokus auf die relevanten Endpunkte haben, für die Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit eine deutlich validere Grundlage als die Zulassungsstudien.

In der DEVOTE-Studie wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec klar bestätigt. Darüber hinaus zeigte die DEVOTE-Studie eine signifikante Reduktion von schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes, sodass wir zusammenfassend für Insulin degludec beim akuten Koronarsyndrom keinen geringeren Nutzen sehen.

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

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Einleitung. – Ich würde gerne zu zwei Punkten kurz etwas beschreiben und Ihnen dazu auch eine Frage stellen und dann zu dem Punkt der DEVOTE-Studie kommen, allerdings zu einem etwas anderen Aspekt, als Sie ihn gerade benannt haben.

Der erste Punkt, den ich erwähnen möchte, ist derjenige, den Sie gerade zum akuten Koronarsyndrom angesprochen haben. Sie haben jetzt gerade einen Punkt zu der Extentionsstudie beschrieben, bei dem es meines Erachtens wichtig ist, über dieses Verfahren hinaus klarzustellen, was hier der Grund dafür war, dass die Patientinnen und Patienten nicht an der Extentionsstudie teilgenommen haben. Das war eben gerade nicht die freiwillige Entscheidung in der Größenordnung; vielmehr waren zum Zeitpunkt des Abschlusses der ersten Studie bereits die allermeisten Patienten von denjenigen, die nicht in die Extentionsstudie übergegangen sind, nicht mehr in der Beobachtung.

Dies ist etwas, was Sie in jeder bisher hier bewerteten Diabetesstudie gesehen haben, die über ein Jahr, zwei Jahre, drei Jahre, vier Jahre laufen. Das ist etwas völlig Normales, und mit dem Argument, es sei dann nicht mehr verwertbar, könnten Sie einen Großteil der Studie, die im Diabetesbereich durchgeführt werden und ein Jahr oder länger laufen, nicht mehr verwenden. Ich halte das nicht für sachgerecht; es gibt ja auch Methoden, damit umzugehen. Der G-BA ist ja auch damit umgegangen und hat die entsprechenden Studien berücksichtigt. Die entscheidende Frage ist also nicht, wie viele Patientinnen und Patienten unter Beobachtung waren, sondern die Frage, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund der Freiwilligkeit der Entscheidung aus der Beobachtung ausgestiegen sind. Das waren eben nur sehr wenige Patienten. Unabhängig davon trifft zu, was Sie beschrieben haben, nämlich dass die Studie aufgrund dieser Verlängerung eine gewisse höhere Verzerrungsmöglichkeit hat. Das haben wir entsprechend berücksichtigt; deswegen gibt es da einen Anhaltspunkt.

Zu dem akuten Koronarsyndrom, zu dem Ereignis selbst: Es ist doch richtig, dass alle diese Ereignisse, mindestens aber 16 der 17 Ereignisse – das haben Sie leider im Dossier nicht beschrieben – als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Es ist doch auch richtig, zumindest, wenn ich mir das an den Unterlagen der Gesamtpopulation mir anschau, dass 60 Prozent adjudizierte Myokardinfarkte sind? Also, das ist kein Kleinkram; vielmehr sind 60 Prozent der Ereignisse von einem Komitee als tatsächliche Myokardinfarkte festgestellt worden. Sie können es vielleicht gleich noch einmal bestätigen oder dem widersprechen, weil ich glaube, dass es wichtig ist, die Zahlen genau zu kennen, weil Sie sie für die von Ihnen gebildete, hier interessierende Teilpopulation nicht berichtet haben.

Ich würde Ihnen sofort Recht geben, dass die größere Studie DEVOTE, die zum einen nicht nur aufgrund der höheren Zahl eingeschlossener Patienten, sondern zum anderen auch aufgrund der Laufzeit größer ist, wodurch man bestimmte Dinge auch länger und besser beobachten kann, einen größeren Wert hat als die Extentionsstudie, wenn die DEVOTE-Studie denn den Punkt, die Sie in dieser Fragestellung a) untersucht haben, überhaupt adressiert hätte. Kein einziger Patient der DEVOTE-Studie ist vergleichsweise so untersucht und behandelt worden, wie es in der Fragestellung a) der Fall war. Es gibt keine Patientin und keinen Patienten, die oder der eine mindestens zweifache orale Antidiabetika-Vorbehandlung hatte und dann unter Wegnahme aller oralen Antidiabetika außer Metformin erstmals auf Insulin eingestellt worden ist. Diese Patientinnen und Patienten gibt es in der DEVOTE-Studie nicht.

Das heißt, mit einer Studie, die die Fragestellung nicht untersucht hat, und sei sie auch noch so groß, ist es natürlich schwierig, etwas zu bestätigen oder zu falsifizieren, was sie gar nicht untersucht hat. – Vielleicht können Sie zu diesen beiden Punkten kurz Stellung nehmen. Ich würde danach erst zu dem anderen Punkt und anschließend zu der anderen Frage zur DEVOTE-Studie kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte? – Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Frau Dr. Nicola wird gleich noch einmal darauf eingehen. Aber generell, Herr Kaiser, hat die FDA damals die Zulassung von Insulin degludec genau wegen des Signals zurückgestellt, das Sie eben beschrieben haben. Daraufhin gab es die Auflage dieser DEVOTE-Studie; sie haben wir ja nicht freiwillig gemacht. Die EMA sah das anders; sie hat trotzdem mit dem entsprechenden Hinweis in den Fachinformationen zugelassen, die, nebenbei gesagt, alle wieder daraus gelöscht worden sind. Auch die Schweizer Behörde, die ja extra zugelassen hat, hat das so gemacht, und die FDA hat nach der DEVOTE-Studie dann sozusagen auch zugelassen. Also, das sei jetzt nur einmal als allgemeine Aussage vorausgeschickt. Aber Frau Nicola wird das jetzt gerne auch noch einmal etwas weiter beleuchten.

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

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Herr Kaiser, ich würde gern noch einmal auf die von Ihnen schon zitierten 17 Ereignisse eingehen. Bei nur einem einzigen von diesen 17 Ereignissen wurde vom Prüf- arzt ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation postuliert und dargelegt. Das heißt, alle 16 anderen Ereignisse zeigten nach Einschätzung des Studienarztes keinen Zusammenhang mit der Prüfmedika- tion. Von diesen 17 Ereignissen wurden fünf als moderat und eines als leicht eingeschätzt, und es waren auch Ereignisse wie Stenosen dabei, deren Patientenrelevanz sicherlich noch etwas anders zu beurteilen ist als die von Myokardinfarkten. Das heißt, wir haben hier bei dem Thema akutes Koronarsyndrom auch eine gewisse Mischung von klinischen Ereignissen, die hierunter zusammengefasst wurden.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben leider meine Frage nicht beantwortet. Meine erste Frage war, ob es in dieser Teilpopulation, weil in der Gesamtpopulation 20 von 21 Ereignissen als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, bei 16 von 17 Ereignissen in dieser Population gilt oder bei 17 von 17 Ereignissen.

Meine zweite Frage war, weil in der Gesamtpopulation 60 Prozent der Ereignisse nicht als Stenose, sondern als tatsächlich stattgehabter Myokardinfarkt von einem Adjudizierungs-komitee eingestuft wurden, wie groß der entsprechende Anteil bei den 17 Ereignissen in dieser Teilpopulation war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Ich habe mich eben gerade im Team abgestimmt: Über diese Zahlen können wir Ihnen im Augenblick keine Auskunft geben. Wir werden sie Ihnen nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dann wird man das sehen. Klar ist, weniger als 16 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse können es nicht sein. Ich glaube, wir alle hier gehen davon aus, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für Patienten auch relevant und schwerwiegend sind.

Der zweite Punkt, auf den ich eingehen wollte, war derjenige mit den nächtlichen Hypoglykämien. Außerdem möchte ich primär darauf eingehen, was Sie in Ihrer mündlichen Stellungnahme ein bisschen angerissen, aber insbesondere in Ihrer schriftlichen Stellungnahme sehr ausführlich dargestellt haben. 80 bis 90 Prozent der Literatur, die Sie benannt haben, hatte mit dem Thema hier leider nichts zu tun; denn Sie beziehen sich ganz viel auf Literatur zu Typ-1 Diabetes und haben sich teilweise auch auf bestimmte pathophysiologische Dinge bei Hypoglykämien bezogen, die unter Sulfonylharn-

stoffen entstehen. Das macht es natürlich sehr schwierig, mit diesen Dingen umzugehen, weil wir uns jetzt gerade erst einmal in einer anderen Situation befinden.

Ein wenig problematisch ist zudem, dass Sie bei dieser Darstellung sehr viel Literatur verwendet haben, die veraltet ist. Sie nehmen zum Beispiel ADA-Empfehlungen aus 2005, obgleich es ganz andere Empfehlungen von der ADA gibt, usw. Die einzige Publikation, von der man sagen kann, sie sei sowohl zielgerichtet auf dieses Thema als auch aktuell, also keine ausgelaufene Leitlinie oder eben eine sehr frühe Empfehlung aus dem letzten Jahrzehnt, also nicht aus diesem Jahrzehnt, ist die kanadische HTA-Analyse, weil Sie auch beschrieben haben, auch HTA Institutionen machen das, und dies eben auch als einen Beleg dafür genommen haben.

Diese kanadische HTA-Analyse hat die nächtlichen Hypoglykämien ergänzend dargestellt, jedoch keine einzige Schlussfolgerung daraus gezogen, weder in der oberen noch in der unteren Zusammenfassung. Was man an der Analyse aber sehr schön sehen kann, was eben auch für Insulinstudien gilt, ist der Umstand, dass im gesamten Datenmaterial nur bei etwa 5 Prozent, bezogen auf die Patienten in den Studien, dieser Endpunkt tatsächlich untersucht worden ist. Das heißt, es ist eben nicht so, dass dies üblicherweise so ist, sondern dass das im Ausnahmefall so ist und es bei der einzigen Analyse, die Sie vorgelegt haben, nämlich der kanadischen, eben nur ergänzend dargestellt worden ist, was völlig konsistent zu dem Vorgehen ist, das wir hier haben.

Nur der Ergänzung halber – das hatten Sie in der schriftlichen Stellungnahme erwähnt, aber nicht in der mündlichen Einleitung –: Die Rate Ratios spielen in der kanadischen Analyse übrigens überhaupt keine Rolle. Insofern ist also das Vorgehen, das wir hier gewählt haben, konsistent. Unser Problem ist ja nicht, dass nächtliche Hypoglykämien irrelevant sind. Vielmehr glaube ich, dass die Frage, die man sich stellen muss, lautet: Welche Bedeutung hat ein isolierter Effekt, bezogen auf nächtliche Hypoglykämien, wenn man in der Gesamtrate der Hypoglykämien nichts sieht? Mein Hinweis soll an dieser Stelle nur dahin gehen, dass die Art und Weise, wie wir da vorgegangen sind, völlig konsistent mit dem kanadischen Vorgehen ist.

Ich habe jetzt aber eine konkrete Frage zu der DEVOTE-Studie. Als wir uns diese Studie anschauten, dachten wir uns: Das ist ein schönes Beispiel dafür, dass man tatsächlich in einer Situation wie der Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss mit der klaren zweckmäßigen Vergleichstherapie eigentlich auch einmal ein Stratum hat, bei dem man tatsächlich, konkret auf diese Vergleichstherapie des G-BA bezogen, eine Auswertung machen kann. Ungefähr die Hälfte der DEVOTE-Studie ist ja vom Ausgang und dann der späteren Behandlung in der Studie so, dass dies ideal in die Fragestellung b) passen würde; das haben wir ja auch beschrieben. Ein wenig eine Ausnahme ist der Punkt mit dem Insulin glargin, weil da die Insulinanaloge unter Vorbehalt beschrieben sind. Ich halte das hier für weniger relevant, und zwar deshalb, weil Sie den Vorteil in der DEVOTE-Studie insgesamt nicht bei den kardiovaskulären Ereignissen sehen, sondern bei den Hypoglykämien. Deswegen ist dieses Thema meines Erachtens hier für den Punkt nicht so relevant.

Aber ich frage mich, warum Sie in der Stellungnahme eigentlich diese Population nicht ausgewertet haben; denn bisher wurde mit diesen Studien so umgegangen, dass sie nicht genau in die Vergleichstherapie passten, und obwohl es große Studien waren und die Studien als solche dann auch erst einmal gut durchgeführt worden sind, vielleicht mit dem Problem der Durchführung der Vergleichstherapie, hat der G-BA doch konsistent immer nur einen Anhaltspunkt daraus abgeleitet. Das heißt, Sie bekommen eine bessere Aussagesicherheit mit einem solchen Stratum – ich sage das jetzt gerade völlig objektiv, gerade in welche Richtung –, und wenn man auf dieses Stratum schaut, dann haben Sie möglicherweise, bezogen auf schwere unerwünschte Ereignisse, sogar noch einen besseren Effekt. Deswegen frage ich mich: Warum werten Sie dieses Stratum nicht aus? Ich glaube näm-

lich, es wäre auch für die Information für die Patientenbehandlung eigentlich sehr relevant, zu wissen, ob genau in diesem Stratum nicht ein besonderer positiver Effekt für Insulin degludec besteht, bezogen auf Hypoglykämien.

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

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Herr Kaiser, eine Auswertung dieser Subpopulation der DEVOTE-Studie nach Vortherapie erscheint in unseren Augen aus zwei, drei Gründen nicht sachgerecht. In der Studie konnte der Prüfarzt jederzeit individuell eine Anpassung der antidiabetischen und auch der kardiovaskulären Therapie vornehmen. Das wurde ja auch gefordert, damit die individuellen Ziele bei jedem einzelnen Patienten erreicht werden konnten.

Unter diese Anpassung der antidiabetischen Therapie fällt auch der Wechsel des Therapieregimes, wenn dies notwendig war. Das heißt, nach Beginn der Studie fand eine Steigerung des Anteils der Patienten mit Basal-Bolus-Therapie um circa 30 Prozent statt. Es konnten auch vormals insulin-naive Patienten im Laufe der Studie, sofern dies angezeigt war, eine Basal-Bolus-Therapie erhalten. Damit bliebe ein relevanter Anteil der Patienten bei der Betrachtung eines Stratums zu Baseline unberücksichtigt, sodass unserer Ansicht nach eine Betrachtung und Auswertung nach Vortherapie diese patientenindividuellen Anpassungen und Regimewechsel sowie deren sicherlich nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Ergebnisse außer Acht ließe, sodass wir nach wie vor der Auffassung sind, dass man die Gesamtpopulation der DEVOTE-Studie für die Nutzenbewertung heranziehen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Kaiser, dann Herr Wille, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Kaiser: Das ist ja konsistent zu dem, wie Sie auch in der Stellungnahme argumentiert haben. Ich sage es einmal so: Wenn man diese Teilpopulation nicht auswertet – wir selber hatten die Daten nicht –, dann kann man natürlich auch nicht sehen, was mit einer solchen Teilpopulation passiert. Das ist der erste Kommentar, weil es jetzt Ihre Interpretation ist, dass die Gesamtpopulation herangezogen werden sollte.

Sie sprechen von 30 Prozent, die zusätzlich Basal-Bolus-Insulin bekommen. Diese 30 Prozent umfassen schon 15 Prozent derjenigen, die wir in dem relevanten Stratum sehen, nämlich diejenigen, die mit Mischinsulin behandelt worden sind. Das heißt, von den übrigen 60 Prozent der DEVOTE-Studie hat gerade einmal ein Viertel noch ein Bolus-Insulin bekommen. Das ist nur der geringste Teil dieses kompletten Stratums.

Die Spruchpraxis des G-BA ist, dass bezogen auf eine Situation, in der eine bisherige basalunterstützte Therapie unzureichend war – das war das Kriterium für den Einschluss in die Studie –, die Fortführung dieser basalunterstützten Therapie keine angemessene Umsetzung der Vergleichstherapie ist. Ob man diese Gesamtstudie jetzt zusätzlich nimmt und daraus einen Anhaltspunkt ableitet, ist eine zweite Frage.

Aber ich betone noch einmal folgenden Hinweis: Bisher ist aus diesen Studien ein Anhaltspunkt abgeleitet worden, obwohl diese Studien groß sind. Warum verschaffen Sie diesem Präparat für diese Situation, die insofern außergewöhnlich ist, als sie tatsächlich einen Vergleich mit der Vergleichstherapie ermöglicht, nicht die Gelegenheit, in diesem Stratum zu beschreiben und zu zeigen, wie es gegenüber der Vergleichstherapie, nämlich in Fragestellung b), performt? Ich verstehe es wirklich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele nochmals, dann Herr Wille.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Ich meine, wir haben eben gerade erklärt, wie unsere Herangehensweise war. Wir haben es nicht gemacht; das muss ich jetzt einfach mal sagen. Wenn Sie der Meinung sind, dass das wichtig ist, kann ich noch mal die Biostatistiker in Kopenhagen fragen, ob sie das innerhalb der nächsten fünf Tage machen können. Aber gemacht haben wir es aus den von Frau Nicola soeben aufgeführten Gründen nicht. Mehr kann ich dazu jetzt auch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Wille, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich will vielleicht noch einmal etwas zurück und zumindest nicht gleich etwas zu diesen Detailfragen sagen. Wir von der AkdÄ haben uns zunächst einmal mit den Konzeptionen eigentlich aller Studien, die eingereicht worden sind, befasst, auch derer, die dann vom IQWiG bewertet wurden, und sind über diesen Zielwert für die Nüchternplasmaglukosewerte mit 70 bis 90 als Zielwert gestolpert, wobei das durchgehend Patienten mit kardiovaskulären Risiken waren, zum Teil mit Hochrisiko. In einer Studie waren das sogar Patienten, die definitionsgemäß als Einschlusskriterium eine Häufung oder eine Neigung zu Hypoglykämien haben mussten. Wir kennen im Grunde genommen keine Leitlinien, die das so empfehlen würden. Im Grunde genommen ist von allen, die von der AkdÄ beteiligt waren, als eigentlich nicht vertretbar angesehen worden – ich will das hier gar nicht noch drastischer schildern –, wie diese Studien angelegt worden sind.

Vor diesem Hintergrund haben wir dann auch alle Ergebnisse derjenigen betrachtet, die in die Auswertung eingeflossen sind, unter anderem eben diese symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien, die vom Hersteller als ein wesentlicher Vorteil gesehen worden sind. Man muss sich die Zahlen angucken. In der Fragestellung a) sind bei 75 Prozent aller Patienten nicht nur nächtliche, sondern Hypoglykämien insgesamt provoziert worden. In der Fragestellung b) geschah dies bei 33 Prozent aller Patienten. Dies spiegelt wider, dass offenbar diese Strategie einer Zielwerterreichung von Nüchternplasmaglukosewerten von 70 bis 90 nicht adäquat ist, insbesondere deshalb, weil es ja bisher überhaupt keine Belege gibt, dass das Anstreben solch niedriger Werte mit einem klinischen Nutzen einherginge. Wir halten das auch nicht für anwendbar für die Praxis. Dazu kann Herr Klinge wahrscheinlich noch etwas mehr sagen.

Vor diesem Hintergrund haben wir zunächst einmal alle Detailergebnisse und Detailbefunde gesehen. Neben den Argumenten, die auch schon vom IQWiG vorgebracht wurden, insbesondere zu den vermeintlich verminderten nächtlichen Hypoglykämien, können wir nur sagen, dass wir sie eigentlich für nicht verwertbar halten.

Wir haben uns länger mit dem akuten Koronarsyndrom und damit beschäftigt, wie wir diese Befunde bewerten sollen. Auch da hatten wir im Hintergrund, dass hierbei ein Studienkonzept verfolgt wurde, das eigentlich nicht praxisrelevant ist. Wir haben durchaus gesehen, dass es da Signale gibt, und wir würden diese Analysen vom IQWiG tatsächlich ernst nehmen. Allerdings haben wir uns dazu entschlossen – dabei haben wir tatsächlich auch ein wenig Analogieschlüsse gezogen, weil eben die DEVOTE-Studie mit diesen doch sehr strengen und eigentlich für die Praxis nicht relevanten Blutzuckereinstellungen gemacht worden ist –, da doch keinen vermehrten Schaden zu sehen, sodass wir unter dem Strich dazu gekommen sind, dass wir keinen nachweislichen Vorteil, aber auch keinen Schaden nachgewiesen sehen.

Wir haben überhaupt ein Problem mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass durchgehend Insulin glargin genommen worden ist. Auch da sehen wir es nicht als bewiesen an, gerade bezüglich der diabetischen Folgeschäden und auch der kardiovaskulären Folgeereignisse, dass da bisher eine Gleichwertigkeit gegenüber dem Humaninsulin gezeigt worden ist. – So viel vielleicht erst einmal von AkdÄ-Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Müller-Wieland, dann Frau Bickel mit der Frage.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte drei Punkte ansprechen, zuerst natürlich die immer wiederkehrenden Frage Humaninsulin versus Insulinanalogon. Meines Erachtens hat Herr Kaiser dies bereits differenziert dargestellt. Wir sehen nur – dies haben wir auch in der Stellungnahme beschrieben –, dass zumindest in der Versorgungssituation das Insulin glargin 100 bei der Durchführung einer Basalunterstützten Oralen Therapie der Standard ist. Wenn man diesen Punkt nimmt, dann ist aus unserer Sicht natürlich das Design eines Safety-Designs, wo dann Insulin glargin 100 mit degludec verglichen wird, erst einmal vom Prinzip her ein Studiendesign, das die Versorgungssituation als zweckmäßige Vergleichstherapie oder potenziell zweckmäßige Vergleichstherapie aus unserer Sicht durchaus darlegt.

Der zweite Punkt bezieht sich auf die DEVOTE-Safety. Das empfand ich jetzt als eine sehr differenzierte Diskussion, eben vielleicht ein bisschen großzügig abgetan. DEVOTE ist nun einmal eine große Studie. Wenn man sich noch einmal die Inzidenzrate in der Gesamtkohorte anguckt, also sozusagen potenzielles kardiovaskuläres Risiko mit etwas über vier Ereignissen pro Jahr, so ist das meines Erachtens eine relativ repräsentative kardiovaskuläres Hochrisikogruppe für die uns bekannten Studien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes.

Wenn man dann noch einmal, was häufig durchaus auch ein kritischer Punkt ist, diese Safety-Studien vergleicht, unabhängig von der Form der Eskalation, wobei die Eskalation meines Wissens in der Insulindosierung noch relativ vergleichbar ist, aber wenn man sich zumindest den Einstellungsparameter des HbA1c anguckt, so war es ja in beiden Armen fast deckungsgleich. Wenn man jetzt darauf abstellt, worum es eigentlich geht – wir vergleichen bei einer Eskalation zugrunde liegend Insulin 100 glargin versus Insulin degludec –, dann haben wir immer eine gewisse Verlaufszeit. Wir wissen aus anderen Studien, das man auch erst einmal einen fast identischen HbA1c-Wert hinbekommen muss. Wenn man dann die kardiovaskulären Ereignisse betrachtet, ja, dann waren sie sicher. Jetzt muss ich sagen: Für Humaninsulin ist das nie untersucht worden, und für Insulin glargin gibt es zumindest Daten aus der ORIGIN-Studie, auch wenn man über diese Studie diskutieren kann.

Natürlich muss man die Problematik mit den Hypoglykämien kritisch diskutieren. Aber auch aus der täglichen Praxis und der Patientenperspektive würde ich mit dem Thema der nächtlichen Hypoglykämien auch nicht ganz so großzügig umgehen wie mein Vorredner, weil die Patienten, wenn sie nächtliche schwere Hypoglykämien haben, auch aus ihrer Perspektive – auf das Risiko gehe ich gleich ein –, persönlich und ganz klar in aller Regel eine äußerst große Verunsicherung über ihre Lebenssituation und die Therapiesituation haben, wobei bis zum jetzigen Zeitpunkt – nun kann man sagen, die Zahlen fehlen; aber deswegen haben wir ja die Erfahrungswerte oder beschreibe ich sie – mit keinem echt relevanten Methodenpapier, mit einer Methodik evaluiert worden ist, wie man vielleicht genau diese Situation erfassen sollte.

Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien, die wir hier auch schon häufig hatten, empfand ich wirklich als akzeptabel. Wir hatten es auch geschrieben: begrüßenswert sowohl in der Studie als auch in dem Modul, in der Diskussion bzw. in der Stellungnahme oder der Bewertung des IQWiG. Damit waren sie auch nach aktuellen Klassifikationen schwere Hypoglykämien, die über die klinische Relevanz per se definiert sind. Das müssen wir jetzt einfach einmal festhalten: Eine schwere Hypoglykämie, wie in DEVOTE und wie in der Bewertung durch das IQWiG akzeptiert operationalisiert, ist per se klinisch relevant; denn so ist sie definiert, in welche Richtung dann auch immer.

Das Problem bei den Hypoglykämien ist ja Folgendes: Meines Erachtens ist es ein Trugschluss, wenn man sich die Literatur anguckt, selbst wenn es Einzelbeobachtungen sind, zu glauben, dass ein einzelner Wert eine echte prädiktive Wahrscheinlichkeit für eine nächtliche Hypoglykämie angibt. Wir sehen sie bei Patienten mit hohen Ausgangswerten, wir sehen sie bei Patienten mit einem starken Blutzuckerabfall, wir sehen sie bei Patienten mit Neuropathie. Es geht also um all diese Imponderabilien, die nicht stratifiziert worden sind und im Moment auch nicht wirklich stratifiziert werden können, sodass aus unserer Sicht erst einmal bei vergleichbarer HbA1c-Einstellung bei einem relativ hohen kardiovaskulären Risiko die Sicherheit gezeigt ist und dann bei vergleichbarem HbA1c – ich wiederhole es – die schweren Hypoglykämien statistisch signifikant sind und auch plausibel in der Altersgruppe der über 65-Jährigen, was ja jetzt auch publiziert worden ist, sogar den Effekt einer Assoziation haben und eine Hazard Ratio von 0,33 aufweisen, also 67 Prozent, immerhin deutlich höher.

Ich weiß nicht, woher jetzt die Zahl von 30 Prozent kommt. Zumindest haben wir sie auch in der Stellungnahme noch einmal dargelegt. Eine Ereignisrate von 0,65 versus 1,4 pro 100 Patientenjahre ist eigentlich das, was wir in allen großen Kollektiven von Patienten Typ-2 Diabetes sehen. Das wollte ich jetzt nur nochmals erwähnen.

(Widerspruch)

– Doch, das ist schon relativ repräsentativ. Natürlich ist es selten, zum Glück; aber die Frage ist, ob man es seltener machen kann.

Über die Titrationswerte nüchtern ist in diesem Kreis bei unterschiedlichen Fragestellungen bereits diskutiert worden, sodass ich sagen würde: Wenn man meint – und davon gehen wir ja aus –, dass möglicherweise schwere Hypoglykämien mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, dann hätte man Ihnen raten sollen, lieber den Nüchternwert nicht so tief abzusenken. Abgesehen davon war das Protokoll ja so, dass zwei Optionen möglich waren, nämlich zwischen 70 und 91, jedoch bei denjenigen Patienten, wo man aus der eigenen klinischen Abschätzung heraus ein Risiko läuft, durchaus den höheren Titrationswert bis 126 zu nehmen. Diese beiden Gruppen sind nicht festgelegt worden, sondern wechselten. Aber das war die pragmatische Empfehlung und durchaus der höhere Wert; das war ja die klinische Einschätzung. Festgehalten also ist dies.

Ein Zweites noch zu den nächtlichen Hypoglykämien: Wir wissen natürlich nicht genau, was die Situation sein kann, potenziell, ob es gefährlich sein kann. Ich glaube, jeder Mensch und Arzt, der schon einmal einen Patienten gesehen hat, der am nächsten Morgen oder drei Tage später wegen einer schweren nächtlichen Hypoglykämie zu ihm oder ins Krankenhaus kommt, ist davon überzeugt, dass es klinisch relevant ist. Die Frage ist jetzt: Ist das ein Indikator für etwas, ist das ein Mediator für etwas? Es gibt sehr viel Pathophysiologie und durchaus mechanistische Studien über das rhythmogene Potenzial dieser Situation. Wir wissen es; deswegen gibt es die zurückhaltenderen Empfehlungen. Wenn wir überhaupt Daten haben, so sehen wir auch in der ORIGIN-Studie – das ist dann später auch publiziert worden –, dass die Patienten mit einer nächtlichen schweren Hypoglykämie in circa dreifach erhöhtem Maße rhythmogene Ereignisse hatten, auch bis zum fatalen Ende. Deswegen empfanden wir auch die kürzlich zu lesende Analyse erneut als interessant, dass zumindest die Assoziation zwischen der Variabilität und den nächtlichen Hypos in der DEVOTE nicht mit MACE, aber mit der Gesamtsterblichkeit sehr klar sei, und das sind jetzt die Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Ich habe jetzt Frau Bickel, Herrn Rodewyk, Herrn Wille und Herrn Kaiser. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe trotzdem noch eine Frage an die Fachgesellschaften bezüglich dieses Zielwertes von 70 bis 90. Ist es denn bei insuliniierten Patienten üblich, diesen Zielwert anzustreben, da doch

Insulin ein eigenes Hypoglykämierisiko aufweist? Wir konnten auch dem Bericht entnehmen, dass es eine zweite Strategie gab: Wenn nach Einschätzung des Prüfarztes eine solch stringente Blutzuckereinstellung nicht infrage kam, dann konnte eben auch ein Zielwert von 90 bis 125 mg angestrebt werden. Jetzt eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich: Wie hoch war der Prozentsatz der Patienten, die diesen höheren Zielwert hatten, und wie viele hatten den niedrigeren Zielwert? – Die andere Frage richtete sich noch einmal an die Fachgesellschaften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Für den pU Frau Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Sie beziehen sich in Ihren beiden Fragen auf die DEVOTE-Studie. Wie auch in der Publikation steht, hatten am Anfang der Studie 17 Prozent das alternative Titrationsziel. Das war die individuelle Wahl des Prüfarztes. Im weiteren Verlauf konnte dann, wie Herr Müller-Wieland auch gesagt hat, patientenindividuell zu jedem Zeitpunkt das Titrationsziel gewechselt werden. Das wurde im Schnitt noch einmal bei circa 13 Prozent der Patienten zusätzlich gewechselt, wobei Wechsel hin und her jederzeit möglich waren. Aber unabhängig von dem gewählten Titrationsziel – das ist auch noch ganz wichtig, wenn wir uns jetzt die Titrationsziele außerhalb der DEVOTE-Studie anschauen – lag natürlich die letzte Entscheidung über das Erfolgen oder Nichterfolgen eines vorgeschlagenen Titrationssschrittes bei dem jeweiligen Prüfarzt. Der Prüfarzt konnte zu jedem Zeitpunkt diesen Titrationsempfehlungen widersprechen. Er musste dafür nur eine Begründung im Protokoll darlegen, beispielsweise: Angst vor Hypoglykämien, es hat eine Hypoglykämie stattgefunden, der Patient verweist, der Patient macht eine Diät, der Patient plant vermehrte körperliche Aktivität. Das heißt, der Prüfarzt konnte zu jedem Zeitpunkt in allen Studien patientenindividuell dem Ganzen im Zweifelsfall halt auch widersprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Noch einmal ergänzend zu der Frage der Titration des Nüchternwertes: Zum einen waren vom Protokoll her eben beide Optionen vorgesehen, und es blieb jetzt bei dem Untersucher, ob man den höheren oder unteren nimmt. So habe ich zumindest das Studiendesign verstanden; wir haben selber an der DEVOTE nicht teilgenommen. Wenn Sie danach fragen, was im Moment die Empfehlung bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung wäre, so ist die eine Empfehlung sicherlich, Hypoglykämie sicher zu therapieren und einen HbA1c-Wert im Bereich von 6,5 bis 7,5 zu erreichen. Die Patienten sind über den Verlauf der Studie von 8,5 Prozent im Mittel auf genau 7,5 Prozent HbA1c eingestellt worden. Es ist auch nicht versucht worden, es weiter zu senken – das kann man auch wieder diskutieren oder nicht –; aber im Mittel haben wir in dieser Studie einen HbA1c von 7,5 Prozent. Ein HbA1c von im Mittel 7,5 Prozent in dieser Population entspricht den allgemeinen Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien.

Das Zweite ist jedoch die Frage: War die Inzidenz der Hypoglykämien in DEVOTE überproportional höher als in sonstigen Beobachtungen in diesem Kollektiv? Das ist nicht der Fall gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde jetzt gerne gar nicht einmal auf DEVOTE abzielen, sondern doch noch einmal bei den für die Nutzenbewertung einzig relevanten Studien bleiben. Da waren eben tatsächlich die Zielwerte 70 bis 90; offenbar hat auch der ganz überwiegende Teil diese Titrationsstrategie bekommen. Übrigens ist der in den Leitlinien genannte HbA1c-Wert von 6,5 bis 7,5 meines Erachtens ist bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung nicht so ganz richtig. Wenn

man Insulin einsetzt oder andere mit Hypoglykämiegefahr assoziierte Medikamente, wird da von einem HbA1c nicht unter 7 gesprochen; das vielleicht nur dazu.

Außerdem ist mir gerade unterstellt worden, ich ginge ein bisschen zu großzügig mit diesen Hypoglykämien um. Das kann ich nun gar nicht verstehen. Ich habe gerade darauf hingewiesen, dass ich im Grunde genommen das ganze Konzept dieser Studien mit diesen niedrigen Zielwerten eigentlich für nicht vertretbar halte, eben genau weil diese Hypoglykämien offenbar provoziert worden sind.

Um nochmals diese Zahlen zu nennen: Es geht ja bei diesen Studien, die in die Nutzenbewertung eingegangen sind, nicht um die schweren, sondern um die nicht schweren, aber symptomatischen Hypoglykämien. Da kann ich Ihnen die Zahlen hinsichtlich der Fragestellung a) vorlesen: Von den drei gepoolten Studien waren das nach 52 Wochen unter degludec 74,7 %, und unter glargin waren es 75,8 %. Es lag also nicht etwa nur im Prozentbereich; vielmehr waren es Dreiviertel der Patienten, die nicht schwere, aber symptomatische Hypoglykämien hatten. Von daher sehen wir es so, dass tatsächlich die Konzepte aller Studien, die hier in die Nutzenbewertung eingegangen sind, offenbar eine so strenge, so scharfe Einstellung gewollt haben, sodass solche Unterschiede, die in der Praxis nach meinem Dafürhalten nicht relevant sind, überhaupt aufgetreten sind, wenn Sie jetzt auf diese nächtlichen symptomatischen, aber nicht schweren Hypoglykämien abzielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. Ich will Ihre Bewertung der Studienkonzepte jetzt überhaupt nicht infrage stellen, sondern nur sagen: Wir haben wegen DEVOTE aufgerufen. Deshalb sind die Daten, die aus DEVOTE kommen, schon von einer gewissen Relevanz. Ansonsten wäre das Ganze, was wir hier machen, wenig possierlich. – Frau Bickel hat eine Nachfrage, dann Herr Kaiser ebenso, und anschließend machen wir in der Rednerliste weiter.

Frau Bickel: Ich hatte noch eine zweite Frage. Das ist jetzt also keine Nachfrage dazu, wenn Sie das zulassen. – Okay.

Auch mir geht es nochmals um die DEVOTE-Studie, um die Anpassung der Therapieregime. Wie ich dieser IQWiG-Bewertung entnehmen kann, gab es einen bestimmten Prozentsatz der Studienteilnehmer, die kein Insulin hatten – das waren knapp 16 Prozent in beiden Armen –, außerdem solche, die ausschließlich Basalinsulin hatten, und welche, die Basal-Bolus-Insulin hatten. Wenn ich das richtig verstanden habe, wurde bei Basal-Bolus-Insulin dann einfach an der Dosierung geschraubt, oder vielleicht sind sie auch zurückgegangen; das weiß ich nicht. Aber trotzdem: Wie hoch ist der Prozentsatz der Patienten, die von Basalinsulin noch einmal ein Bolus-Insulin bekommen haben?

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

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Prinzipiell war eine Therapieanpassung ganz individuell möglich. Insgesamt – nur das können wir sagen – wurde der Anteil der Patienten, die eine Basis-Bolus-Therapie bekommen haben, um 30 Prozent gesteigert. Bei den Patienten, die vorab vielleicht „nur“ eine BOT hatten – das waren zum Teil Patienten, die vorab in der Studie Insulin-naiv waren –, konnten natürlich auch alle Anpassungen der anderen antidiabetischen Therapien vorgenommen werden. Insbesondere konnte zum Beispiel ein GLP1-Analagon hinzugegeben werden.

Wenn wir uns dann anschauen, dass wir einen Ausgangs-HbA1c von 8,4 und am Ende einen Wert von 7,5 hatten, wie Herr Müller-Wieland bereits gesagt hat, dann kann man schon allein aufgrund dessen davon ausgehen, dass hier eine ausreichende Therapieeskalation in beiden Patientengruppen stattgefunden hat; denn die Arme sind komplett parallel verlaufen. Die Nüchternblutzuckerwerte, die die Patienten selbst gemessen haben, lagen bei 100, wenn man sich den niedrigsten Titrations-

wert anschaut, auf den auch titriert wurde, der niedrigste Wert bei 117, wenn man den Mittelwert bildet, und bei den Plasmaglukosen um die 125. Auch die Nüchternblutzuckerwerte zeigen also, dass wir am Ende der Studie eine adäquate Therapieform für alle Patienten dort dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ja, aber es war nicht ausgeschlossen, dass Patienten, die Basalinsulin bekommen haben, auch Bolus-Insulin bekommen konnten. Ist das richtig? Ich bin etwas über den IQWiG-Bericht gestolpert, weil darin ja steht: Der Wert ist nahezu konstant mit 38 Prozent. Das können natürlich auch Verschiebungen von denjenigen sein, die kein Insulin bekommen haben. Deswegen war ich an dieser Stelle etwas verwirrt über den IQWiG-Bericht und wollte es daher noch einmal nachfragen.

Sie sprechen ja immer von 30 Prozent, Sie meinen jetzt 15 Prozent in beiden Armen jeweils, oder was meinen Sie mit 30 Prozent? Der Unterschied besteht von Basal-Bolus-Insulin von 46 Prozent auf knapp 60 Prozent (?); das sind knapp 15 Prozent jeweils im Arm. Oder woher kommen jetzt 30 Prozent?

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Das sind natürlich die Anpassungen, die im Verlauf der Studie passiert sind. Das waren Rückumstellungen hin und her; die Therapie konnte wie im klinischen Alltag von Patienten jederzeit angepasst werden. Das sind natürlich in den meisten Fällen aufgrund der chronischen Progredienz der Erkrankung Therapieeskalationen. Es können selbstverständlich aber auch einmal *Down*-Eskalationen sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Deswegen hatte ich mich auch gemeldet. Ich versuche jetzt, sowohl die Äußerung der AkdÄ als auch das, was die DDG beschrieben hat, als auch das, was Sie nachgefragt haben, Frau Bickel, mit dem zusammenzubringen, weshalb wir hier so auf diese Auswertung der Teilpopulation hingewiesen haben.

Die Situation sehr niedriger Blutzuckerwerte ist natürlich in einer Konstellation, da die Patientinnen und Patienten bereits mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt werden, eine in geringerem Maße relevante als in einer Situation, die wir in den Verfahren hier bei Insulinstudien schon häufig gesehen haben. Das, was in dem Stratum der mit Basalinsulin vorbehandelten Patientinnen und Patienten zu großen Teilen passiert, ist nämlich Folgendes: unzureichende Blutzuckereinstellung, sehr niedrige Blutzuckerziele und der Versuch, darauf mit einer Dosisescalation des Basalinsulins zu reagieren. Das ist das Problem in diesem Stratum.

In dem Stratum, in dem die Patientinnen und Patienten bereits ein Bolus-Insulin hatten – das ist eben die Hälfte dieser 30 Prozent, die Sie erwähnen –, dann von Mischinsulin auf Einzelkomponenten, Basal- und Bolus-Insulin, umgestellt worden sind oder die intensivierte Insulintherapie optimiert worden ist, ist das genau dieses 50-Prozent-Stratum, von dem wir sagen: Das ist ein wirklich relevantes Stratum in dieser DEVOTE-Studie; da spielt diese Diskussion um die individuellen Zielwerte, ich will nicht sagen, keine Rolle, aber eine geringere Rolle als genau in diesem Stratum mit der Basalinsulintherapie. Die 30 Prozent kommen also nicht durch 15 und 15 zustande, sondern die kommen aus 15 Prozent Umstellungen von Mischinsulin auf Einzelkomponenten und 15 Prozent zusätzlich Bolus-Insulin zustande, weil man in dieser Studie kein Mischinsulin genommen hat, sondern immer die Einzelkomponenten. Trotzdem bleibt natürlich unklar, wie viele der 40 Prozent, die am Anfang nur ein Basalinsulin hatten, tatsächlich ein Bolus-Insulin dazubekommen haben. Das können höchstens 15 Prozent sein. Es sind also weniger als 50 Prozent; das ist klar. Der Großteil muss irgendeine Dosisanpassung

bekommen haben. Möglicherweise haben die Insulintherapienaiven auch ein Bolus-Insulin bekommen. Das heißt, dies reduziert die 15 Prozent noch.

Hier in diesem Stratum der Basalvorbehandelten ist in der Kombination mit niedrigen Blutzuckerwerten ähnlich wie in bisherigen Insulinstudien keine geregelte Eskalation vorgesehen – sie ist zwar möglich, aber nicht geregelt vorgesehen –, während wir in dem Stratum der 50 Prozent, die bereits ein Bolus-Insulin als Komponente hatten, eine ganz andere Situation haben, und deswegen erfolgte unser Hinweis darauf. Meines Erachtens ist nach den Daten, die man hier sieht – dies haben wir auch in dem Bericht beschrieben – möglicherweise ein Vorteil von Insulin degludec in einer Größenordnung zu sehen, den man so an dieser Stelle in der Gesamtpopulation noch gar nicht sieht. Das bringt gerade diese vier Positionen jetzt einmal zusammen, warum wir das inhaltlich für so relevant halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Professor Kulzer, Sie hatten sich noch gemeldet. Dann habe ich Herrn Rodewyk.

Herr Prof. Dr. Kulzer (DDG): Ich will noch kurz etwas zu den nächtlichen Hypoglykämien sagen. Ich widerspreche durchaus der Aussage, wir hätten wenig Literatur zum Thema nächtliche Hypoglykämien. Gerade mit CGM/FGM haben wir mittlerweile eine Fülle von Studien, die das wirklich sehr gut erfassen. Ebenso wissen wir – auch da gibt es ganz gute Studien –, dass nächtliche Unterzuckerungen für Patienten belastender sind als tägliche Unterzuckerung, also solche, die tagsüber stattfinden. Das hängt damit zusammen, dass Menschen es lieben, Kontrolle zu haben, und sie lieben es überhaupt nicht, keine Kontrolle zu haben und hilflos zu werden. Tagsüber hat man die Illusion oder denkt, dass man das noch selbst beeinflussen könne, während man nachts schläft, kein Signal bekommt und das Gefühl hat, es passiere etwas mit einem. Das ist wahrscheinlich der Grund dafür, warum diese Hypoglykämien vom Patienten als schwerer erlebt werden.

Jetzt weise ich auch, wie es Herr Müller-Wieland schon gesagt hat, noch einmal darauf hin, dass die Zahl von nächtlichen Unterzuckerungen tatsächlich im Vergleich zu anderen Studien nicht unterschiedlich ist. Das heißt, ich sehe auch die Diskussion um die Titration eigentlich als einen Nebenkriegsschauplatz, weil es im Endeffekt nicht mehr Hypoglykämien als im Durchschnitt gab. Außerdem ist es eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der ja beide gleichermaßen dieses Titrationsziel hatten.

Ich glaube auch, dass die Hypoglykämieerfassung mit symptomatischen schweren Unterzuckerungen ganz in Ordnung ist. Ich glaube schon, dass man beim Basalinsulin trotzdem die nächtlichen Hypoglykämien anders bewerten sollte. Das Basalinsulin hat ja genau in der Nacht seinen Vorteil, genau dann, wenn ansonsten keine anderen Einflussfaktoren gegeben sind. Das heißt, die nächtlichen Unterzuckerungen sind bezüglich eines Basalinsulins meines Erachtens anders zu bewerten als bei einem Bolus-Insulin. Da sollte man meines Erachtens tatsächlich auch bei den symptomatischen Unterzuckerungen die Zeitkorridore noch einmal im Kopf haben. Wenn wir die Anzahl schwerer Unterzuckerungen oder symptomatischer Unterzuckerungen sehen, dann sind sie ja auf 24 Stunden zusammengepoolt. Für die nächtlichen Unterzuckerungen haben wir ja nur ein Viertel der Zeit, sodass sie letztendlich in der Anzahl der anderen Unterzuckerungen verschwinden. Das heißt, wenn man die nächtlichen Unterzuckerungen tatsächlich herausrechnen müsste, dann müsste man tatsächlich genauer hinschauen, und ich halte diese Unterzuckerungen für durchaus patientenrelevant. – Danke.

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

Herr Dr. Kaiser: Zu der Literatur: Natürlich haben Sie recht, dass es zu nächtlichen Hypoglykämien eine Vielzahl von Literatur gibt. Worauf ich hingewiesen habe – ich weiß nicht, auf welche Literatur

Sie sich jetzt bezogen haben –, ist der Punkt, dass der Großteil hier im Bereich Typ-1 Diabetes vom Hersteller beschrieben wurde und natürlich auch zum Großteil an der Stelle untersucht worden ist, was nicht bedeutet, dass es bei Typ-2 Diabetes nicht untersucht worden ist; das ist nicht mein Hinweis, sondern dass es zum Großteil ein Typ-2 Diabetes ist.

Hinsichtlich Ihrer Beschreibung zur Lebensqualität: Auch da ist ein Großteil im Bereich Typ-1 Diabetes untersucht worden. Aber auch da heißt es nicht, dass es nicht bei Typ-2 Diabetes untersucht worden ist. Wir sehen in den Studien hier trotz weniger beschriebener nächtlicher Hypoglykämien keinen Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das kann natürlich potenziell auch den Instrumenten geschuldet sein, die nicht sensitiv sind. Aber das ist nun erst einmal Fakt: Wir sehen hier trotz solcher Unterschiede keinen Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. An solche Instrumente muss man jetzt natürlich langfristig auch mal heran.

Nur auch noch einmal als Hinweis, bezogen auf Fallstricke der Interpretation: Wir sehen in der Studie der Fragestellung b) trotz weniger nicht schwerer Hypoglykämien nächtlich dennoch numerisch deutlich mehr schwere Hypoglykämien nächtlich – nächtlich, unter Insulin degludec. Ihnen geht es ja auch, wie Sie auch beschrieben haben, nicht nur, aber hauptsächlich eben um das Vermeiden von schweren Hypoglykämien; völlig nachvollziehbar. An dieser Stelle sehen Sie sogar so ein konträr verlaufendes Bild. Deswegen ist es eine sehr schwierige Sache, eine Interpretation von nächtlichen Hypoglykämien vorzunehmen, ohne einen Gesamtratenunterschied zu sehen, was in der DEVOTE-Studie ja anders ist.

(Zuruf von Herr Prof. Dr. Kulzer [DDG])

– Das ist ja mein Hinweis. In der DEVOTE-Studie sehen Sie das konsistent. Da kann man sich natürlich – – Wenn ich das noch mal sagen darf, weil ich gerade angesprochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie haben sich ja das Wort geraubt.

Herr Dr. Kaiser: Sorry. Ja, ich habe es gerade selbst gemerkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es aufgegeben. Machen Sie ruhig. Darüber schreiben wir dann noch einen Aufsatz, und dann ist es gut.

Herr Dr. Kaiser: Es ist auch gleich vorbei. – In der DEVOTE-Studie haben Sie die Sachen halt konsistent. Aber dann brauchen Sie das auch nicht zur Einzelinterpretation, sondern können erklären, wo diese Unterschiede in der Gesamtrate entstehen. Da kommt eben mehr der Punkt der Zielwerte, über den wir eben gesprochen haben, hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klinge, Sie wollen in dem Buch auch noch vorkommen. – Bitte schön.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): In Bezug auf die Therapieziele ist mir durchaus wichtig, dass es aus meiner Sicht aus klinisch tätiger Diabetologe offensichtlich einen großen Unterschied zwischen den Antworten auf folgende Fragen gibt: Wie behandeln wir unsere Patienten? Wie sind Patienten in diesen Studien behandelt worden?

Wir würden auf Unterzuckerung oder niedrige Nüchternblutzuckerwerte mit Reduktion der Insulindosis und nicht mit einer Steigerung reagieren. Von daher halte ich es für hochgradig relevant, dass es diesbezüglich einen Unterschied gibt. Es geht ja nicht um die Frage, ob Patienten in Studien einen Vorteil haben, sondern darum, was im wahren Leben passiert. Im wahren Leben, glaube ich, macht das kein Diabetologe. Das noch einmal deutlich zu sagen ist mir sehr wichtig.

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

Herr Dr. Rodewyk: Wenn ich das gerade richtig verstanden habe, so konnten Sie jetzt nicht sagen, wie viele Patienten jeweils unter Insulin degludec und im Insulin-glargin-Arm auf 70 oder 90 jeweils eingestellt waren, weil sie hin- und hergewechselt haben. Aber Sie können doch wahrscheinlich folgende Frage beantworten: Sind die Hypoglykämien – und zwar erst einmal egal, ob im Glargin- oder im Degludec-Arm – primär bei denjenigen nächtlich aufgetreten, bei denen der Zielwert 70 bis 90 war, oder bei denjenigen, bei denen der Zielwert 90 bis 125 war? Können Sie das sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Wir schauen das jetzt gerade einmal nach. Vielleicht können Sie zwischendurch noch eine andere Frage stellen, bis wir das haben. Das können wir Ihnen jetzt nicht aus dem Kopf sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wer will denn nun noch etwas fragen? – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich will nicht fragen, aber ich will einen kurzen Kommentar äußern, nur einen Satz, nicht zu dem Thema, wie das praktische Leben aussieht, sondern zu Ihrer Frage, solange Sie da suchen: Das wäre ein systematischer Fehler; deswegen machen wir randomisierte Studien. Herr Kaiser, ich hoffe, Sie pflichten mir bei: Wir haben eine große Studie. Das heißt, egal was Sie finden, es wäre für beide gleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ergänzend: Sie machen eine Gruppe abhängig von einem Parameter, der sich durch das Therapieergebnis selbst über die Zeit entwickelt, und dann haben Sie eine komische Zusammensetzung von Gruppen. Wenn das am Anfang bestimmt worden wäre oder wenn man beschreiben könnte, ob zu Studienbeginn vielleicht bei Visite 1 ein bestimmtes Therapieziel vereinbart worden ist, und dies als Merkmal nähme, dann könnte man meines Erachtens mit den Auswertungen noch etwas anfangen. Aber damit, ob irgendwann im Verlauf da etwas mit den Analysen gewechselt wurde, kann man nichts anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Bitte schön, Frau Mathey, dann teilen Sie uns das mit, womit wir nichts anfangen können.

Frau Mathey (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Ich habe in den vorhandenen Zahlen jetzt nachgeschaut. Es gab keine Effektmodifikation in Subgruppen bezüglich dieses Merkmals des eingeordneten Titrationsziels. Also hat das diesbezüglich erst einmal keine ausschlaggebende Rolle gespielt. Die genauen Zahlen habe ich deshalb eben auch gerade nicht verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich weiß nicht, ob das irgendwie aussagekräftig ist, weil das irgendwie auch nicht vorbestimmt war. Insofern kann man es meines Erachtens nicht verwerten. Dass es keine Effektmodifikation gab, ist einfach methodisch nicht verwertbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig. Okay. – Bitte schön, Frau Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Ich würde nur noch gern kurz einmal auf den Punkt eingehen, dass man im wirklichen Leben sozusagen bei Vorliegen einer Hypoglykämie die Dosis zurücknehmen würde und dass das in dieser Studie nicht passiert ist. Dem will ich noch einmal dahin gehend widersprechen, dass eine zurückliegende Hypoglykämie immer der Punkt war, die Dosis nicht zu steigern, sondern eben eine Dosisreduktion vorzunehmen. Das ist in allen BEGIN-Studienprogrammen entsprechend so durchgeführt worden und stand auch so im Protokoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nicola. – Herr Klinge.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Das ist sicherlich völlig korrekt; das habe ich auch nicht gesagt. Ich habe gesagt, dass ich selbst auf niedrige Nüchternblutzuckerwerte ohne Unterzuckerung mit einer Dosisreduktion reagieren würde, und genau das passiert in den Studien nicht. An den BEGIN-Studien haben wir damals selber teilgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Thiele, möchten Sie?

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Vielen Dank für die doch sehr kontroverse Diskussion. Ich möchte hier noch einmal sagen: Wir sind aufgerufen worden wegen der DEVOTE-Studie; sie haben wir dargestellt. Wir haben, um diesmal vollständig zu sein, denn vielleicht erinnern Sie sich, dass wir das letzte Mal aus formalen Gründen nicht bewertet worden sind, die BEGIN-Studien, also die frühen pivotalen Studien, zur Vollständigkeit auch mit aufgearbeitet.

Wir sind nach wie vor der Meinung, dass die DEVOTE-Studie eine für die Bewertung relevante Studie ist. Wir sehen die schweren Hypoglykämien hier deutlich reduziert. Wir sehen die Sicherheit in der DEVOTE-Studie in Bezug auf Insulin degludec, also Tresiba.

Den Sachverhalt mit den nächtlichen Hypoglykämien haben Sie hier jetzt kontrovers diskutiert. Wir denken nach wie vor, dass wir ein positives Zeichen für Reduktion der nächtlichen Hypoglykämien haben. Wir haben ebenfalls gehört, dass das bei den Patienten durchaus auch klinisch relevant ist.

Die Punkte, die wir nicht beantworten konnten, bzw. die Fragen, die Herr Kaiser hatte – danke auch für seine Hinweise –, werde ich von Novo Nordisk Kopenhagen in den nächsten fünf Tagen noch zu bekommen versuchen. Ich kann Ihnen allerdings nicht zusagen, ob das wirklich klappt, weil wir keine Biostatistik hier in Deutschland haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Beteiligung an dieser Anhörung und für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das, was wir in der letzten Stunde hier diskutiert haben, selbstverständlich zu werten haben. – Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:34 Uhr