

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Dapagliflozin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. September 2019  
von 11:28 Uhr bis 12:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner  
Frau Rohwedder  
Frau Dr. Schattling  
Herr Dr. Scheerer

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

Frau Dietrich  
Herr Dr. Lüdtko

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

Herr Dr. Schwenk  
Herr Volz

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

Herr Dr. Klinge  
Frau Dr. Dicheva-Radev

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes niedergelassener Diabetologen e. V. (BVND):**

Herr Dr. Klausmann

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

Herr Prof. Dr. Danne  
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

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

Herr Dr. Siegmund

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Kumpf

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, ein bisschen verspätet, weil es vorhin ein bisschen länger gedauert hat. Gefühlt ist dies die hunderttausendste Anhörung zu Dapagliflozin zur Behandlung unzureichend kontrollierter Diabetes Typ I. Basis der heutigen Bewertung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2019, zu der Stellungnahmen zum einen von Astra-Zeneca als pharmazeutischem Unternehmer und von der AkdÄ eingereicht wurden. Zum anderen gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, des Bundesverbandes der niedergelassenen Diabetologen, der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz-Zentrum München, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. Dann gibt es Stellungnahmen von Boehringer als weiterem pharmazeutischem Unternehmer, von Novo Nordisk, von Sanofi-Aventis und letztlich auch vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Heute müssten für den pharmazeutischen Unternehmer Frau Dr. Büchner, Frau Rohwedder, Frau Dr. Schattling und Herr Dr. Scheerer anwesend sein – jawohl –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Klinge und Frau Dr. Dicheva-Radev – sie sind auch da –, dann für den Berufsverband niedergelassener Diabetologen Herr Dr. Klausmann – jawohl – sowie Herr Professor Danne und Herr Professor Müller-Wieland für die Deutsche Diabetes Gesellschaft – jawohl. Entschuldigt ist Herr Dr. Siegmund für die Forschergruppe Diabetes. Ferner müssten Frau Dietrich und Herr Dr. Lüdtke von Novo da sein, Herr Dr. Schwenk und Herr Volz von Sanofi und die Herren Kumpf und Dr. Rasch vom vfa – jawohl. Somit sind alle Gemeldeten bis auf Herrn Dr. Siegmund anwesend.

Ich weise darauf hin: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen, Fachgesellschaft etc. pp., bevor Sie das Wort ergreifen. – Als Erstes gebe ich Ihnen, Frau Büchner – ich nehme an, Sie machen es –, die Gelegenheit zur Einführung. Bitte schön.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Hören Sie mich? – Ja. Es ist richtig, dass ich dieses Mikrofon benutze?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die anderen sind heute Morgen eingeknickt. Nachdem wir zuerst alle nass wurden, sind die Mikrofone verreckt. Deshalb ist die Grundstimmung schon mal richtig positiv.

(Heiterkeit)

Sie können machen, was Sie wollen; es kann nur noch besser werden. – Bitte schön.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Das klingt vielversprechend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bleiben Sie tiefenentspannt. Wir sind lieb.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Vielen Dank für die einleitenden Worte.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Büchner, das gilt nicht Ihnen, sondern der Schlagfertigkeit. – Kommt, jetzt fangen wir bei null an.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Danke. – Wir fangen direkt an. Ich bin heute hier mit Herrn Scheerer und Frau Rohwedder aus der Medizin sowie mit Frau Schattling, die wie ich selber aus dem Bereich Markt und Erstattung kommt. Ich möchte in den einleitenden Worten zwei Punkte adressieren, zum Ersten

die Versorgungsrelevanz von Dapagliflozin 5 mg bei Typ-I-Diabetes. Zum Zweiten möchte ich einige Punkte zur Klarstellung hinsichtlich des Sicherheitsprofils anführen.

Es ist richtig, dass wir hier schon häufig über Dapagliflozin gesprochen haben; aber heute ist es zumindest das erste Mal, dass wir über Dapagliflozin in der Indikation Typ-I-Diabetes sprechen. Dapa ist das erste und einzige orale Antidiabetikum, das für den Einsatz bei Typ I zugelassen ist. Grundsätzlich ist die Erkrankung Diabetes Typ I eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen. Dabei entsteht individuell unterschiedlich ein absoluter Insulinmangel, der sich entweder fulminant innerhalb weniger Monate oder in einem eher chronischen Verlauf über Jahre entwickelt.

Das Therapieziel bei der Behandlung des Typ-I-Diabetes ist im Wesentlichen die HbA1c-Senkung unter Vermeidung von Hypoglykämien. Hierfür werden zwischen Arzt und Patient individuelle HbA1c-Werte festgelegt. Das Erreichen der Zielwerte wird durch Veränderung der Insulindosierung angestrebt, aber natürlich immer unter Berücksichtigung des limitierenden Faktors der Hypoglykämien, die eben auf der anderen Seite auch nicht auftreten sollen. Allerdings ist selbst mit dem aktuellen Stand der Insulintherapien, wie beispielsweise schwedische Registerdaten zeigen, Typ-I-Diabetes nach wie vor mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert.

In diesem Kontext ist der HbA1c bei Typ-I-Diabetes ein valides, allgemein akzeptiertes Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie Retinopathien oder auch Nephropathien, was die DCCT-Studie klar gezeigt hat. Hier wurde deutlich, dass der Effekt auf die mikrovaskulären Folgekomplikationen eindeutig auf einen niedrigeren HbA1c-Wert zurückzuführen ist, und zwar unabhängig vom Therapieregime, also ICT oder CT, sowie von der Insulindosis. Die Einschätzung, dass der HbA1c ein ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt mikrovaskulärer Folgekomplikationen darstellt, vertritt auch das IQWiG. Außerdem spiegelt sich dies auch in der bisherigen Spruchpraxis des G-BA in vorausgegangen Nutzenbewertungen von Typ-I-Therapien wider.

Auch die vom IQWiG bestätigte Kategorisierung dieser Folgekomplikationen als überwiegend schwere bzw. schwerwiegende Symptome oder Folgekomplikationen ist aus unserer Sicht sachgemäß und entspricht auch der Patientenrealität, wenn es beispielsweise zum Verlust des Sehvermögens, zum diabetischen Fuß bis hin zur Amputation oder zur diabetesbedingten Nierenschädigung und ihren Folgeisiken kommt.

Als Therapiestandard bei Typ-I-Diabetes haben wir gegenwärtig die sogenannte intensivierete Insulintherapie oder auch den Einsatz von Insulinpumpen. Beide Regime erfordern eine relativ aufwendige, stetige und eigenverantwortliche Kontrolle der Blutglukosekonzentration durch den Patienten. Durch diese komplexe Therapie, die regelmäßig tatsächlich durch die regelmäßigen Kontrollen großen Einfluss auf den Patientenalltag, aber auch viel Einfluss auf den Lebensalltag der Patienten hat, schaffen es viele Typ-I-Diabetiker auch unter diesen Therapieregimen nicht, ihre Zielwerte zu erreichen. So sind über 51 Prozent aller Typ-I-Diabetiker trotz angepasster Insulintherapie außerhalb der Therapieziele; das sind dann eben die unkontrollierten Patienten mit einem fortwährenden Bedarf der HbA1c-Senkung. Gerade bei diesen Patienten ist die Entwicklung mikrovaskulärer Folgekomplikationen häufig nur eine Frage der Zeit.

Mit Insulin als bisher alleinigem Therapeutikum besteht demnach ein Bedarf für neue zusätzliche Therapieoptionen, die eine dauerhafte und zuverlässige HbA1c-Senkung sowie Verringerung der Glukoseschwankung bei gleichzeitiger Vermeidung insulinbedingter unerwünschter Folgen wie Hypoglykämien, aber durchaus auch Gewichtszunahme erreichen. Genau hier setzt Dapagliflozin 5 mg an. Dapagliflozin ist das einzige orale Antidiabetikum, das in der Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ I bei Patienten mit einem BMI  $\geq 27$  zugelassen ist. Bei dieser selektierten Population von Patienten mit eben diesem höheren BMI zeigt

der Einsatz von Dapagliflozin keine statistisch signifikante Erhöhung der diabetischen Ketoazidosen, und dies trotz gleichwertiger Verbesserung der Wirksamkeitsendpunkte. Diese wesentlichen Wirksamkeitsendpunkte der für die vorliegende Bewertung relevanten Studien DEPICT1 und DEPICT2 sind die HbA1c-Veränderung und die glykämische Variabilität in der Typ-I-Patientenpopulation.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen eine statistisch signifikante und gleichzeitig nachhaltige Überlegenheit bezüglich der HbA1c-Senkung und eine signifikante Verlängerung der Zeit im Zielbereich. Zudem erhöhte sich der Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion  $\geq 0,5$  Prozent, die zweifellos als klinisch relevant einzustufen ist, sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52. Dabei zeigt der im Rahmen der Responderanalyse nachgewiesene Effekt von Dapagliflozin 5 mg gemäß den Bewertungskriterien des IQWiG sogar einen HbA1c-Vorteil von erheblichem Ausmaß. Dies sollte insbesondere bei der abschließenden Gewichtung des beanspruchten nicht quantifizierbaren Zusatznutzens im Hinblick auf die schwerwiegenden mikrovaskulären Komplikationen Berücksichtigung finden.

Um einmal den gefundenen Effekt von Dapagliflozin auf das valide Surrogat HbA1c sozusagen im Sinne des Versuchs einer Quantifizierung zu verbildlichen, haben wir zusätzlich analysiert, was eine HbA1c-Senkung von 0,5 Prozent konkret für die DEPICT-Studienpopulation theoretisch bedeutete. Hierfür haben wir die aus der DCCT-Studie ermittelten veröffentlichten Risikokurven herangezogen. Daraus ergab sich für Dapagliflozin für eine HbA1c-Senkung von 0,5 Prozent eine Risikoreduktion hinsichtlich Retinopathien um 25 Prozent, hinsichtlich Nephropathien um 22 Prozent und hinsichtlich Neuropathien um 17 Prozent.

Angemerkt sei vielleicht noch, dass hier zu beachten ist, dass unser Responderkriterium gleich oder mehr als 0,5 Prozent war. Das heißt, die genannten theoretischen Risikoreduktionen sind in diesem Kontext eher konservative Schätzungen. Das verdeutlicht hoffentlich, dass die als moderat einzustufende mittlere HbA1c-Senkung zu einer deutlichen Risikoreduktion hinsichtlich Retinopathien, Nephropathien und Neuropathien führen kann.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Dapagliflozin 5 mg in der vorliegenden Typ-I-Indikation ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser beruht auf dem beschriebenen Vorteil hinsichtlich HbA1c. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung einige aus seiner Sicht fehlende Informationen zu potenziellen unerwünschten Ereignissen angemerkt, die es ihm – so haben wir das zumindest verstanden – am Ende nicht möglich gemacht haben, auch in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen für Dapagliflozin zu bestätigen. Dies betraf erstens insbesondere die gewünschten Zusatzanalysen zu möglichen diabetischen Ketoazidosen als Ergänzung zur Analyse bezüglich der definitiven Ketoazidosen, zweitens die Analysen zu schweren Hypoglykämien als auch drittens die gewünschten Analysen zu symptomatischen Hypoglykokämien mit einem niedrigeren Schwellenwert.

Ich denke, dass wir im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme etwaige diesbezügliche Restzweifel klarstellen und durch die nachgereichten Analysen diese offenen Punkte ausräumen konnten. So zeigen die nachgereichten Daten zu den DKAs weiterhin keine signifikante Erhöhung von DKAs auch bei Betrachtung von möglichen DKAs alleine, wobei ein relatives Risiko von 3,03 mit einem Konfidenzintervall von 0,62 bis 14,9 vorliegt. Das relative Risiko von möglichen und definitiven DKAs zusammen beträgt 2,53 mit einem Konfidenzintervall von 0,8 zu 7,96. Die schweren Hypos hatten wir, wie eigentlich auch gewünscht, schon im Dossier enthalten. Wir hatten diese nur unzutreffend ausgewiesen; wir bitten nochmals, diesen Fehler zu entschuldigen. Die Ergebnisse lagen damit also bereits vor und zeigen, wie auch im Dossier beschrieben, keinen signifikanten Nachteil für Dapagliflozin. Die nachgereichten symptomatischen Hypoglykämien mit einem Schwellenwert von 54 sind analog zu den schweren Hypos, die wir ausgewiesen hatten, mit einem relativen Risiko von 1,07 und einem Konfidenzintervall von 0,98 bis 1,18 nicht signifikant.

Der Reduktion der diabetesbedingten schwerwiegenden mikrovaskulären Folgekomplikationen steht der geringfügige Nachteil bei den Genitalinfektionen und den SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes gegenüber. Sowohl die Genitalinfektionen als auch die SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sind der Kategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen. Sie waren im vorliegenden Fall meist mild bis moderat, führten selten zum Abbruch der Behandlung und waren in der Regel mit einer Standardtherapie gut behandelbar sowie von kurzer Dauer. Somit wiegen die Vorteile, wie eben dargelegt, die sich in der HbA1c-Senkung zeigen, wesentlich stärker als die geringfügigen Nachteile nicht schwerwiegender Genitalinfektionen und der SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

Zusammenfassend sind wir damit der Auffassung, dass für Dapagliflozin zur Behandlung von Typ-I-Diabetes ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt. – Damit möchte ich meine einleitenden Worte schließen und das Wort, Herr Professor Hecken, an Sie zurückgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Büchner. – Dann gehe ich zunächst einmal auf die nachgereichten Unterlagen ein. Sie haben freundlicherweise hier noch was vorgelegt, 88.000 Seiten, unsortierte und unaufgearbeitete Auswürfe aus Statistiksoftware. Sie haben jetzt eben die Zusammenfassung und die Resultate aus Ihrer Sicht so schön komprimiert benannt. Wenn Sie möchten, dass wir uns überhaupt damit befassen, wäre es ganz hübsch, wenn wir das, was Sie offensichtlich an Auswertungen vorgenommen haben, bis zum Ende der Woche noch bekommen könnten; denn wir lesen keine 88.000 Seiten und suchen uns da das Passende heraus. Da könnte man vielleicht auch einmal zu der Frage Stellung nehmen, ob OR, also Odds Ratio, ein übliches und ein geeignetes Maß zur Ableitung und zur Bewertung ist.

Ich will nur sagen: Die Daten haben wir zwar, aber darin besteht überhaupt keine Systematik, sondern es ist ein Konglomerat, aus dem wir nicht die Absicht haben, uns die passenden Dinge herauszusuchen. Deshalb gebe ich Ihnen hier nochmals Gelegenheit, das vielleicht ein bisschen zu komprimieren. – Herr Kaiser, ich gebe Ihnen gleich das Wort; oder wir machen es sofort. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht einfach, um diesen Punkt mit aufzugreifen, auch deshalb, weil Sie gerade das Stichwort Odds Ratio genannt haben: Sie haben in Ihrer Stellungnahme angegeben, in den Dosiervorlagen bestünden keine Vorgaben, dass man den Zusatznutzen auf Basis des Odds Ratios ableitet. Das ist völlig richtig. Es gibt aber eine Vorgabe, die Sie übrigens auch in Ihrem Dossier befolgt haben, dass es eine Auswertung nach verschiedenen Effektmaßen geben soll. Gleiches ist natürlich dann auch für die Stellungnahme relevant. Insbesondere macht es keinen Sinn, einfach nur irgendein Odds Ratio aus einem Poolen von Studien zu liefern; vielmehr gehört dazu natürlich die Darstellung der Ergebnisse zu den Einzelstudien, der entsprechende Forest-Plot. Die Standards der evidenzbasierten Medizin muss man natürlich auch in der Stellungnahme befolgen, jetzt einmal unabhängig von den 88.000 Seiten. Für eine Auswertung braucht man die Einzelergebnisse, einfach deshalb, damit man mit diesen Ergebnissen sachgerecht umgehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich würde Ihnen die Möglichkeit geben, einfach als Angebot des Hauses, bis Freitag noch einmal zu versuchen, das ein bisschen zu komprimieren.

Jetzt aber die erste Frage, weil zu Recht gesagt worden ist, das IQWiG habe den HbA1c jetzt hier beim Typ-I-Diabetes als Surrogatparameter akzeptiert; die Fachgesellschaften haben das in der Vergangenheit auch schon immer propagiert. Ich habe da in der Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eine gewisse Zurückhaltung gesehen. Deshalb die erste Frage an die Kliniker, inwieweit hier in dem HbA1c ein validierter Surrogatendpunkt zu sehen ist, und – das ist eben von Frau Büchner angesprochen worden – wenn Ja, ab welchem Schwellenwert Sie eine Senkung als relevant

ansehen. Sie hat soeben gesagt, ab 0,5 sei dann ein unmittelbarer Einfluss auf Retinopathien und Gott weiß was zu sehen. Zunächst einmal steht die Frage, ob dies so ist – ich ahne die Antworten –, und die zweite Frage lautet: Ab wann?

Dann fangen wir mit der AkdÄ an. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Klinge.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Vielen Dank. – Meines Erachtens gibt es keinen Zweifel daran, dass der HbA1c ein zuverlässiger Surrogatparameter ist, um vorauszusagen, ob Patienten durch mikrovaskuläre Komplikationen bedroht sind. Daran gibt es keinen Zweifel. Die Frage des Schwellenwertes halte ich für sehr viel schwieriger, zumal wir in diesen Studien ja nur sagen können, um wie viel der HbA1c gesenkt ist, aber nicht, in welchen Bereichen sich das abgespielt hat. Wir haben Raten dafür, wie viele Patienten eine HbA1c-Absenkung von mindestens 0,5 Prozent hatten, und wir haben eine Gesamt-HbA1c-Absenkung. Aber der Effekt der HbA1c-Senkung unterscheidet sich darin, wo der Ausgangswert der Patienten liegt.

Die zweite Frage betrifft einen mir ganz wichtigen Punkt: Natürlich ist das ein Surrogatparameter für mikrovaskuläre Komplikationen. Aber zum Glück ist durch unsere modernen Therapien die Endstufe, über die gesprochen wurde, also Erblindung, Dialyse, Amputation, heutzutage die absolute Ausnahme, selbst bei nicht so gut eingestellten Patienten. Von daher würde ich sagen: Die Augenhintergrundveränderungen, die den Patienten am Ende nicht beeinträchtigen, würde ich für wenig relevant halten, die Sehminderung hingegen selbstverständlich. Aber das bildet kein Kontinuum ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte von der anderen Seite? – Herr Müller-Wieland, Sie haben das Mikrofon.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte das mit zwei Aspekten ergänzen, um auch kurz die Rationale unserer Stellungnahme zu erklären. Was immer der Grund ist, aber auch heute ist die Sterblichkeit von Patienten mit Typ-I-Diabetes erhöht; das haben wir dargelegt. Die mittlere Lebenszeit von Patienten mit Typ-I-Diabetes ist immer noch im Mittel um 15 Jahre verkürzt, bei manchen sogar um fast 20 Jahre. Ein Angebot zu haben, dass sich das HbA1c ohne höheres Risiko für Hypoglykämie oder Gewichtszunahme senkt, ist zumindest aus der Patientenperspektive durchaus ein relevanter Punkt; so nehmen wir das im klinischen Alltag wahr.

Zur HbA1c-Senkung als Surrogat muss man ganz klar sagen: Die DCCT-Studie, die bereits schriftlich wie auch mündlich Erwähnung gefunden hat, ist beim Typ-I-Diabetes die Goldstandard-Studie, und sie wurde genau deswegen damals durchgeführt. Da ist besonders klar, dass sie bei der ersten Auswertung damals genau dieses untersuchen sollte, und zwar unabhängig von der Therapiestrategie. Und: Ja, die Inzidenz und Progression aller mikrovaskulären Komplikationen – Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie – war im Prinzip halbiert, und dieser Effekt tritt, wie wir in der weiteren Nachbeobachtung jetzt auch sehen können, bis zu 30 Jahre im Verlauf auf.

Die Frage ist jetzt: Gibt es da einen Schwellenwert? Dafür gibt es im Moment überhaupt keinen Anhalt, sondern wenn überhaupt, dann dafür, dass es eventuell lineare Zusammenhänge sind. Dadurch ist natürlich die Effizienz, also die absolute Risikoreduktion, geringer, je geringer der Baseline-Wert ist und je geringer die Absenkung ist. Aber vom Prinzip her besteht der Zusammenhang zwischen HbA1c und Komplikation. Außerdem reden wir jetzt nicht über die zwei, drei Jahre; vielmehr müssen wir ja über eine langfristige Zeit hochrechnen.

Ich will es jetzt nicht verwässern, aber dennoch darauf hinweisen, dass die DCCT-Studie auch die komplexe Frage des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Typ-I-Diabetes begleitend sehr intelli-

gent untersucht und zumindest zu der Aussage kommt, dass es natürlich nicht allein im HbA1c begründet liegt. Aber dass die Veränderung und Absenkung des HbA1c einen relevanten Anteil hat – das haben wir auch in unserer Stellungnahme ausgeführt –, sollte man nicht vergessen, weil Patienten mit Typ-I-Diabetes, die ihre Erkrankung im Kindesalter manifestieren, im Erwachsenenalter zum Beispiel für den Myokardinfarkt ein 30-fach erhöhtes Risiko und für den kardiovaskulären Tod ein siebenfach erhöhtes Risiko haben. Das kardiovaskuläre Risiko ist also bei Patienten mit Typ-I-Diabetes so ein Neglect; denn wir reden ja jetzt über die erwachsenen Patienten, die häufig bereits seit 20 oder 30 Jahren die Erkrankung haben. Das war der Grund, warum wir bei vielen Diskussionen selbstverständlich Folgendes gesagt haben: Die Senkung des HbA1c unter dieser Kombinationstherapie sehen wir durchaus als einen Zusatznutzen, und da er in dem Bereich eines potenziellen Nebenwirkungseffektes ist, haben wir gesagt: Wir goutieren das separat als einen geringen Zusatznutzen.

Die Kernfrage ist für uns natürlich: Wie geht man mit diesem Kombinationstherapieprinzip um, um auch der Beobachtung von diabetischen Ketoazidosen gerecht zu werden? Das ist der Grund, warum wir bei den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung dem internationalen Konsens gefolgt sind, den im Übrigen Herr Professor Danne federführend gestaltet und auch geschrieben hat, indem wir sagen: Das gehört in die Hände von diabetologischen Schwerpunktpraxen oder zumindest von Ärzten, die sehr viel Umgang mit Patienten mit Typ-I-Diabetes haben, in welchem Verfahren oder wie man das auch immer macht. Selbstverständlich haben wir gesagt: Dann sollte man dies gegebenenfalls befristen, nicht deshalb, um endlich wieder einmal über Dapagliflozin zu reden, in zwei Jahren zum Beispiel, sondern um die neue Kombinationstherapie einzuschätzen – das ist eine neue Therapiestrategie bei Patienten mit Typ-I-Diabetes – und diesem neuen Therapiekonzept dann auch gerecht zu werden, indem wir das nach zwei Jahren nochmals gemeinsam betrachten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Zu dem Thema HbA1c und auch zu ein paar Punkten, die jetzt gerade von mehreren Seiten angesprochen worden sind: Über diese Surrogateigenschaft gibt es, wie wir sehen, weder in der Spruchpraxis des G-BA noch in der Bewertung des IQWiG oder in der Einschätzung der hier Beteiligten irgendeine Diskrepanz. Das kann man erst einmal festhalten; das ist ja nicht so ohne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, dafür habe ich in der Vergangenheit viel Schläge bekommen.

**Herr Dr. Kaiser:** Das bedeutet einfach auch: Man kann von diesem Ausgangspunkt ausgehen und sich dann vielleicht auch denjenigen Fragen noch einmal ganz konkret nähern, die für die Bewertung dieses Präparates Dapagliflozin mit den hier vorliegenden Daten ausschlaggebend sind.

Der erste Punkt, den ich gerne ansprechen möchte, ist der, den Sie, Herr Klinge, angesprochen haben: In welcher Situation der Patientinnen und Patienten befinden wir uns eigentlich mit einer solchen absoluten Senkung? Es gab ein relativ breites Kontinuum von HbA1c-Ausgangswerten, was ja auch dem Umstand geschuldet ist, wie die Einschlusskriterien waren; das war die Notwendigkeit einer nicht ausreichenden Einstellung, und deswegen waren es auch sehr hohe HbA1c-Ausgangswerte. Es ist aber eben so, dass es, bezogen auf die HbA1c-Senkung, keinerlei Effektmodifikationen gibt, abhängig vom HbA1c-Ausgangswert. Das heißt, Sie sehen sowohl bei den Patienten, die – jetzt bezogen auf die Studie – einen eher niedrigen Ausgangswert im Bereich von 7,5 bis 8,5 aufwiesen, als auch bei denen, die einen höheren Ausgangswert hatten, also über 9, in beiden Fällen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Senkung des HbA1c. Das passiert also in allen Patientengruppen. – Dies zu dem ersten Punkt.



Im Hinblick auf den Punkt, der aufgekommen ist, wie das möglicherweise auch im Zusammenhang mit den DCCT-Daten zu sehen ist, wobei es also gar nicht um die Surrogateigenschaft als solche geht, sondern darum, was Schwellenwert und was vielleicht auch Einschätzung, Ausmaß, Zusatznutzen bedeutet, haben wir natürlich folgende Situation: Wir haben hier eine 52-Wochen-Studie, und in dieser 52-Wochen-Studie sieht man, dass der Unterschied beim HbA1c zwischen Woche 24 und Woche 52 kleiner wird. Wir können aus dieser Studie nicht sagen, ob wir eine solche konstante Senkung unter fortgesetzter Anpassung des Insulins erreichen, was einen ähnlichen Unterschied über eine längere Zeit bringt, wie es ihn in der DCCT-Studie gab. Das alleine verhindert, das zu extrapolieren, was man in der DCCT-Studie gesehen hat: Es verhindert nicht, über Surrogateigenschaften zu sprechen, sondern verhindert zu extrapolieren.

Was ebenfalls verhindert zu extrapolieren, ist das Vorgehen, wie es jetzt in den Stellungnahmen eingereicht worden ist, weil die Auswertung in der DCCT-Studie gerade nicht auf Effekte zwischen zwei Gruppen – Senkung versus Nichtsenkung – eingegangen ist, sondern eine epidemiologische Auswertung ist, wie das damals auch bei der UKPDS-Studie gemacht und hinterfragt worden ist. Man hat ulkigerweise genau die Konsequenzen daraus später nicht mehr gezogen, sondern einfach nur eine epidemiologische Auswertung vorgenommen, die beide Gruppen betrachtet hat. Was man da gesehen hat, ist die Tatsache, dass diejenigen, die eine stärkere Blutzuckersenkung bekommen sollen, bei denen es aber nicht klappt, ein höheres Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen haben. Es ist also kein Effektunterschied, den man da sieht.

Vielmehr können Sie die Analyse, die Sie da verwendet haben, nicht gebrauchen, auch jenseits dessen, dass Sie natürlich einen ganz anderen HbA1c-Verlauf betrachtet haben, was die Dauer angeht. Sie können das, was Sie in mehreren Jahren sehen, jetzt hier nicht auf 52-Wochen-Daten extrapolieren. Deswegen ist diese Extrapolation nicht sinnvoll. Sie haben beschrieben: HbA1c erhebliches Ausmaß. Das würde eine Eins-zu-eins-Beziehung zwischen HbA1c-Senkung nach 52 Wochen um 0,5 Prozent zu Auftreten einer schwerwiegenden Komplikation voraussetzen. Das ist ja nicht so. Nicht jeder Patient und nicht jede Patientin erleidet eine schwerwiegende Komplikation, sondern Sie verringern das Risiko in einer Population – völlig in Ordnung –, aber Sie verringern das Risiko in einer Population dafür, dass solche Komplikationen entstehen. Das heißt, Sie können an dieser Stelle keine Beziehung zu „erheblich“ konstruieren.

Folgendes ist in der Gesamteinschätzung vielleicht noch wichtig, weil Sie, Frau Büchner, erwähnt haben, Sie hätten den Eindruck, dass das IQWiG keinen Zusatznutzen abgeleitet habe, weil wichtige Informationen zu potenziellen Nachteilen fehlten: Es ist in jedem Fall richtig, dass die Dinge fehlen. Wir haben das ja auch entsprechend beschrieben. Das ist meines Erachtens auch erforderlich, um eine abschließende Beurteilung wie auch immer vorzunehmen, ob man zum Gesamturteil „kein Zusatznutzen“, „geringer Zusatznutzen“ oder „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ kommt. Es fehlen einfach Informationen.

In diesem Zusammenhang, weil wir eben nur über die drei Komponenten bestätigte Hypoglykämien, Ketoazidosen und schwere Hypoglykämien gesprochen haben, noch Folgendes: Die gesamte Auswertung zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen fehlt eben. Auch sie muss natürlich anders sein als über 88.000 Seiten, irgendwie zusammengeklatscht; denn man muss jetzt natürlich einfach einmal ein abschließendes Bild haben. Das ist nur als Hinweis zu verstehen, dass sich die Anforderung, die Daten entsprechend aufzubereiten, natürlich nicht nur auf diese drei einzelnen Endpunkte beziehen kann. Hinsichtlich HbA1c ist der Grundsatz klar; aber wir haben in dieser Studie hier eine andere Situation, als es in der DCCT war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Möchte jemand dazu Stellung nehmen? – Herr Müller-Wieland. Dann habe ich noch weitere Fragen.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte nur zwei Punkte ergänzen, Herr Kaiser: Es besteht ja überhaupt keine Dissonanz zum HbA1c. Ich wollte nur etwas zum DCCT anmerken: Es ist nicht ganz so, sondern im Gegensatz zu UKPDS ist die DCCT, wie Sie wissen, kontrolliert nachbeobachtet worden. Zudem gibt es Mediationsanalysen über den Therapiezeitraum der 6,5 Jahre von damals, welchen Effekt es auf die Langzeitdaten gibt. Meines Erachtens ist es natürlich Konsens, dass es dann eine Therapiestrategie ist. Deswegen haben wir auch in unserer Stellungnahme keine Hochrechnung gemacht, aber der Zusammenhang zwischen besserer HbA1c-Einstellung und dem Risiko für die Inzidenz ist selbstverständlich vorhanden. Da besteht Einigkeit.

Ich kann mit Ihnen natürlich nicht diskutieren – das ist eine subjektive Beurteilung –, ob nun 0,4 viel ist oder nicht, ob es lebenslang relevant ist, weil wir die Daten nicht haben. Selbstverständlich kann man jetzt festhalten: Wir haben die Daten nicht, deswegen können wir es nicht beurteilen. Deswegen haben wir gesagt: Na ja, deswegen befristen wir einmal; vielleicht wissen wir in zwei Jahren mehr. Über diesen Zeitraum würden wir von der Medizin her sagen: 0,4 oder 0,5 Prozent ist bei diesem Patientenkollektiv zumindest nicht zu negieren. Zudem haben wir auch keine Bilanz gezogen, indem wir gesagt hätten, das sei positiv, während wir das andere, das wir nicht beurteilen könnten, potenziell negativ sei. Wir gehen auch von der Literatur aus; denn das Therapiekonzept ist ja, zumindest in den Studien, nicht nur mit Dapagliflozin in der Anwendung. Angesichts der höheren Rate an diabetischen Ketoazidosen wollten wir keine Bilanz ziehen und sagen, dann enden wir bei null im Zusatznutzen, sondern wollten dies wirklich aus medizinischer Überzeugung teilen und sagen, das Konzept muss in die richtigen Hände.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, Ergänzung.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, damit das nicht irgendwie missverständlich stehen bleibt: Der Punkt, den ich mit der DCCT gemacht habe, bezog sich gar nicht auf Ihre Stellungnahme. Sie haben völlig Recht, das ist eine kontrollierte Auswertung. Der Punkt bezog sich auf den Versuch einer Extrapolation mittels einer epidemiologischen Auswertung; nichts Anderes ist in der Stellungnahme gemacht worden. Das geht so nicht; deshalb geht es mir an dieser Stelle also nur darum, dass man nicht daraus behauptet – solche Zahlen sind ja in den Raum geworfen worden –, dadurch entstünden jetzt 28 Prozent weniger Nephropathien und 17 Prozent weniger Retinopathien. Das macht mit diesen Daten einfach keinen Sinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich bin jetzt ein bisschen irritiert. Normalerweise bin ich gewöhnt, dass Sie sich mit Herrn Müller-Wieland wesentlich mehr zanken, Herr Kaiser.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Das macht mich jetzt irgendwie nervös; es ist fast schon Weihnachten. – Herr Rodewyk und Frau Bickel. – Herr Rodewyk, bitte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich habe zwei Fragen. Zum einen fiel mir aus den anderen Studien zu Dapagliflozin auf, dass darin die gastrointestinalen Nebenwirkungen gar nicht so im Vordergrund standen. Bereitet das bei Typ-I-Diabetikern mehr Probleme als bei den anderen? Wir hatten zwar immer diese Genitalinfektionen, aber gastrointestinale Nebenwirkungen habe ich nicht so in Erinnerung, als dass das ein größeres Problem dargestellt hat.

Ein zweiter Punkt: Bei den Typ-I-Diabetikern haben wir heute eine Vielfalt von Möglichkeiten: Pumpentherapie und individuelle Spritzerei, Aufkleber, CGM-Systeme. War deren Anwendung in allen Bereichen gleich verteilt, oder hatten Sie vorgegeben, wie und was da laufen muss?

Eine letzte Frage noch bezüglich der Ketoazidose-Problematik: Was hatten Sie in Bezug auf Urinkontrolle und Blutkontrolle vorgegeben, was die Patienten machen sollten bzw. durften, und war das ebenfalls überall gleich verteilt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Rohwedder, bitte.

**Frau Rohwedder (Astra):** Die Frage betraf Gastronebenwirkungen, CGM-Systeme und Ketonmessung. Fangen wir mit den gastrointestinalen Nebenwirkungen an. Es stimmt, das ist etwas, was wir bisher bei den Typ-II-Diabetes-Studien nicht gesehen haben. Es wurde jetzt bei den Patienten in dem Typ-I-Diabetes gesehen. Es wurde sich intensiv angeschaut, was das sein könnte. Man hat da bisher nichts gefunden, was dafür ursächlich sein könnte. Es ist nicht davon auszugehen, dass ein Unterschied deshalb besteht, weil es Typ-I- oder Typ-II-Diabetes ist.

Man hat sich im Detail angeschaut, ob es schwerwiegende oder nicht schwerwiegende Ereignisse sind. Insgesamt waren es nicht schwerwiegende Ereignisse; nur ein Drittel der Fälle benötigte überhaupt eine Therapie oder hat eine Therapie dafür erhalten. Das waren sehr kurze Ereignisse, es war selten, dass ein Patient das nochmals bekam, meistens Übelkeit, Erbrechen.

Es ist natürlich möglich, dass ein gewisser Detection Bias dabei ist, weil in dieser Studie – ähnlich wie bei Typ II früher, bei denen man immer danach gefragt hat, ob es nicht doch irgendwo brennt – es bei Typ I wegen des Fokus auf die DKAs so war, dass die Patienten jedes Mal proaktiv gefragt wurden, ob sie nicht irgendwie doch ein bisschen Übelkeit, Erbrechen oder so hatten. Insgesamt sieht man: Es ist etwas erhöht im Dapagliflozin-Arm, verglichen zum Placebo-Arm. Man konnte aber nichts Klares davon ableiten. Ein Zusammenhang mit den DKAs wurde eindeutig ausgeschlossen, und die EMA hat dann am Ende gesagt: Okay, das nehmen wir so hin, daraus können wir nichts Klares machen. Man weiß nicht, wo es herkommt, aber wir nehmen es eben auch nicht in die Fachinfo auf, weil da nicht wirklich ein klarer Zusammenhang gesehen wurde.

Zu den CGM-Systemen: Patienten, die vor der Studie ein CGM-System hatten, konnten es weiter benutzen; das war im Schnitt ein Drittel der Patienten. Während der Studie gab es ja für alle Patienten während der ersten sechs Monate immer wieder Phasen, in denen sie auch Untersuchungen mit CGM hatten. Das war dann verblindet, und es war ein gesondertes Gerät, das die Patienten für die Studie bekommen haben. Das heißt, sie hatten dann dort zwei Systeme daran. Diese 30 Prozent in der Studie ist etwas mehr, als wir im deutschen Versorgungsalltag sehen; aber das konnten sie ganz normal weiter darin behalten.

Zu den Ketonmessungen während der Studie: Patienten wurden natürlich speziell noch einmal auf mögliche Symptome geschult. Es wurde alles in Patiententagebüchern erfasst. Bezüglich der Messung wurden Patienten speziell mit Geräten ausgestattet, die Blutzucker und auch die Ketone im Blut messen konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frage beantwortet? – Herr Müller-Wieland oder Herr Professor Danne.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Ein anderer Aspekt für jemand, der Patienten damit auch behandelt hat: Was die Patienten in diesem Zusammenhang sofort merkten, war der Umstand, dass ihre Schwankungen verschwinden. Das ist etwas, was die Patienten im Alltag immer wieder sehr stark beeinflusst. Das spielt in den neuen Parameter „Time in Range“ hinein, der sozusagen das, was wir bisher als Zeit im Zielbereich kannten, zu dem ergänzt, was wir mit dem HbA1c haben, und dies gerade jetzt, da wir nicht

zuletzt durch die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der deutschen Versorgungsrealität immer mehr Patienten haben, die tagtäglich diese Schwankungen sehen. Obwohl wir sicherlich jetzt trefflich darüber streiten können, ob die Schwankungen auch etwas mit Folgeerkrankungen zu tun haben, kann man daran meines Erachtens sehr eindrucksvoll sehen, dass dies mit Sicherheit die Einschätzung der Stoffwechsellage der Patienten insbesondere um den Risikofaktor für Unterzuckerung ergänzt. Es ist sicherlich unstrittig, dass jemand mit mehr Schwankungen auch ein höheres Unterzuckerungsrisiko hat. Das ist ja das Tolle an diesem Medikament – dazu werden wir sicherlich noch kommen –, dass das eben nicht gegeben ist und wir zeigen konnten, dass in diesen CGM-Auswertungen von den Patienten in der Studie deutlich eine Zunahme im „Time in Range“ sozusagen zu sehen ist. Das ist genau das, was sich dann letztendlich auch in der Zufriedenheit der Patienten widerspiegelt hat.

Folgendes noch als Ergänzung: Selbst zu solchen Patienten, die diese tollen Superpumpen nutzen, wie sie jetzt mit Hybrid-Closed-Loop und Sonstigem in dieser Richtung vorhanden sind, gibt es Studiendaten, sodass man sagen kann: Auch dort sieht man eine Verbesserung des „Time in Range“, wenn man sozusagen verblindet Dapagliflozin dazu gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Danne. – Frau Bickel, Herr Marx, Herr Kaiser.

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker hinsichtlich der Ketankörperüberwachung. In der Fachinformation von Forxiga steht, dass sie eher mit dem Blut zu überprüfen seien als mit dem Urin. Wie wird das in der Praxis gemacht, vor dem Hintergrund, dass eigentlich diese Blutmessgeräte nicht im Hilfsmittelkatalog der GKV aufgenommen sind? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage richtet sich ebenfalls an die Kliniker: Welchen Stellenwert sehen Sie für dieses neue Therapieprinzip, und welche Patienten kommen wirklich dafür infrage?

Die dritte Frage bezieht sich auf die von Ihnen geforderte Befristung von zwei Jahren: Kommen denn jetzt noch Daten dazu nach, oder planen Sie eine weitere Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Fangen wir zunächst einmal mit Astra an: Gibt es noch Planungen für eine weitere Studie, macht es also Sinn, uns das in zwei Jahren noch einmal anschauen zu wollen, oder kommt da noch etwas? – Dann geht das Wort an die Kliniker; da würde ich mit der AkdÄ anfangen und dann den Diabetesgesellschaften und anderen das Wort erteilen.

**Herr Dr. Scheerer (Astra):** Aktuell, wenn man von einer Zwei-Jahres-Befristung ausgeht, würde innerhalb der zwei Jahre wahrscheinlich keine Studie auslesen. In zwei Jahren wird keine Studie von AstraZeneca ausgelesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich möchte kurz nachfragen: Aber diese Studie ist abgeschlossen? Das heißt, es kommen nicht noch weitere Daten nach?

**Herr Dr. Scheerer (Astra):** Die Studie war eine 52-Wochen-Studie, und sie ist abgeschlossen. Es waren zwei Studien, DEPICT1 und DEPICT2, und beide sind abgeschlossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Alles klar. – Herr Klinge.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Zur Ketoazidose: Ich glaube, dass es sehr entscheidend ist, dass diese Therapie wirklich nur so, wie es jetzt hier auch gefordert und wie es vorgegeben ist, nämlich in spezialisierten Einrichtungen eingesetzt wird; denn das Problem der Ketoazidose ist ja schon ohne den Umstand, dass man einen SGLT-2-Inhibitor einsetzt, ein großes. Wenn mich Patienten anrufen und sagen: „Ich habe so einen hohen Zucker, der ist 400, ich kriege den nicht runter, ich habe Übelkeit, mir geht es gar nicht gut“, und ich sage: „Messen Sie doch mal Keton“, dann ist häufig die Antwort: „Ich habe gar kein Messsystem mehr zu Hause, die Teststreifen sind abgelaufen.“ – Das heißt, aus sicherheitsrelevanter Sicht ist es zwingend erforderlich, dass diese Therapien sehr speziell eingesetzt werden.

Zur Frage der Ketonmessung im Blut: Das sind Blutzuckermessgeräte, in die Ketonstreifen eingesteckt werden können und die dann Keton messen. Das ist also kein in zwingender Weise separates Gerät, das nur Keton misst, sondern es ist ein kombiniertes Gerät, das das kann. Man muss ehrlich sagen, Urinketon zu messen ist in vielen Situationen sehr unpraktisch. Meines Erachtens ist die Blutketonmessung schon dabei und wird über kurz oder lang die Urinketonmessung in der klinischen Praxis komplett ablösen. Es ist einfach viel praktischer und vor allem realistischer durchzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Danne.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Die Blutketon- und die Urinketonmessung messen zwei unterschiedliche Dinge, unterschiedliche Metaboliten, was zur Folge hat, dass die Urinketonmessung zuerst einmal viel später anschlägt und auch viel später zeigt, dass eine Besserung der Situation durch entsprechende Maßnahmen eingetreten ist. Deshalb empfehlen wir grundsätzlich die Blutketonmessung, weil sie denjenigen Metaboliten misst, Beta-Hydroxybutyrat, der für die Ketoazidose ausschlaggebend ist, und sie uns auch wieder sehr schnell zeigt: Der Patient macht das Richtige, er ist auf dem richtigen Weg; die Gefahr ist sozusagen gebannt.

Ich möchte noch einmal das unterstreichen, was Herr Klinge sagt: Wir haben es über die Jahre geschafft, die Hypoglykämie in Deutschland zu senken, insgesamt im Typ-I-Diabetes. Wir haben es nicht geschafft, etwas bezüglich der Senkung der Rate der Ketoazidose zu machen. Ich persönlich habe heimlich ein wenig die Hoffnung, dass durch dieses neue Medikament und nicht zuletzt durch die sehr guten Materialien, die AstraZeneca entsprechend dem internationalen Konsensus entwickelt hat, das Thema Ketoazidose unter den Patienten, unter den Ärzten, unter den Notfallmedizinerinnen viel mehr diskutiert wird und es uns dadurch eventuell endlich gelingt, im Sinne der Aufklärung etwas gegen Ketoazidose zu machen, was für alle Menschen mit Diabetes, ob sie nun einen SGLT-2-Hemmer nehmen oder nicht, von außerordentlicher Wichtigkeit ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx. – Ach so, Frau Bickel mit einer Nachfrage.

**Frau Bickel:** Ich hatte auch noch eine Frage an die Kliniker gerichtet, welchen Stellenwert sie jetzt diesen neuen Therapieregimen oder dieser Kombination einräumen und welche Patienten tatsächlich dafür infrage kommen.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Es gibt die Empfehlung, dies sozusagen für die Patienten mit einem erhöhten Body-Mass-Index zu machen, und ich halte das für eine in zweierlei Hinsicht schlaue Empfehlung: Auf der einen Seite hat ein Mensch mit einem erhöhten Body-Mass-Index in der Regel auch einen höheren Insulinbedarf. Das bedeutet, er ist dadurch für dieses Risiko Ketoazidose noch ein bisschen mehr geschützt, weil natürlich zu wenig Insulin einer der Hauptrisikofaktoren für eine Ketoazidose

ist. Wenn man ein bisschen weiterguckt, bleibt anzumerken, auch wenn das natürlich jetzt hier im Moment noch nicht zur Debatte steht: Wir haben über das erhöhte kardiovaskuläre Risiko gesprochen. Sicherlich gibt es bei den Übergewichtigen ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko, und ich könnte mir sehr gut vorstellen, dass wir langfristig dann auch sehr glücklich sind, dass wir gerade die Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko mit einem Medikament behandelt haben, das darauf eventuell einen positiven Einfluss hat. Man kann natürlich die Ergebnisse aus Typ-II-Diabetes nicht notwendigerweise auf Typ-I-Diabetes auslenken. Da wissen wir ja, wie gut es das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst. Aber ich kann mir nicht vorstellen, dass es in irgendeiner Weise einen Schaden hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel nochmals.

**Frau Bickel:** Darf ich da noch einmal nachfragen? – Sie sprachen jetzt gerade insbesondere eine Patientengruppe an – Sie nannten natürlich auch die Zulassung – und sagten, diejenigen Patienten mit hohem BMI wären quasi eine Patientengruppe, die Sie identifizieren würden. Der EPAR spricht allerdings davon, es sei nur eine kleine Patientengruppe, die eigentlich dafür infrage komme, nämlich diejenigen Patienten – das hatten Sie vorhin auch erwähnt –, die solch hohe Schwankungsraten haben. Das vermisse ich jetzt ein wenig in Ihren Ausführungen.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Ich wollte mich nicht wiederholen. Natürlich, ich kann nur sagen: Alle Patienten haben sehr hervorgehoben, dass die Schwankungen mit diesem Medikament verschwinden. Das Spannende ist auch noch das Thema Hypoglykämie; das hängt letztendlich zusammen. Ein übergewichtiger Patient ist sehr häufig jemand, der sein Übergewicht auch durch eine Hypoglykämieeigung entwickelt hat. Wir wissen, dass Patienten mit Typ-I-Diabetes in stärkerem Maße übergewichtig werden als die Normalbevölkerung. Das kann man sich ja leicht daraus erklären: Wenn ich andauernd eine Unterzuckerung habe und andauernd Kohlehydrate zu Zeiten aufnehmen muss, zu denen ich normalerweise keine Süßigkeiten esse, dann werde ich übergewichtiger. Das heißt, ein Patient mit einem hohen Hypoglykämierisiko wird eher in diese Gruppe kommen, und durch Reduzierung der Schwankungen reduziere ich das Hypoglykämierisiko bei diesen Patienten im Prinzip auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Klausmann bitte noch ergänzend. – Ich habe gerade gesagt, Herr Danne, es gibt überhaupt keine Zeiten, da ich keine Süßigkeiten esse. Das kann ich mir im Tagesverlauf überhaupt nicht vorstellen.

(Heiterkeit)

**Herr Dr. Klausmann (BVND):** Ich will nur einen Punkt ergänzen. Die Typ-I-Diabetiker werden in der Tat immer gewichtiger im Vergleich zu früher. Je gewichtiger sie sind, desto höher ist auch der Insulinbedarf; das ist schon gesagt worden. Aber mit einer Zusatztherapie bei diesen Patienten können wir den Insulinbedarf senken. Dadurch sinkt das Risiko für eine Hypoglykämie und sinkt auch das Risiko für eine Gewichtszunahme. Das ist wirklich ein sehr positiver Effekt, und bei manchen Patienten ist es geradezu sensationell. Dieses System sollten wir uns eigentlich nicht nehmen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend dazu noch Herr Klinge, und dann ist Herr Marx dran.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Einfach nur, um noch die Gegenposition zu beziehen: Ich bin in der jetzigen Situation angesichts der Datenlage extrem zurückhaltend, bei meinen Patienten das Medikament einzusetzen. Dies sei gesagt, bevor jetzt zu viel große Freude über den tollen Effekt aufkommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Das leitet über zu Herrn Marx, dann Herr Kaiser, dann Herr Möhler.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage an den pU. In der Fachinformation von Dapagliflozin steht, die erste Insulindosis nach dem Beginn von Dapagliflozin soll um 20 Prozent reduziert werden. Nun wurde das in der Studie länger durchgeführt und die eventuelle Rücktitration dann langsam über zwei Wochen vorgenommen. Können Sie mir diese Diskrepanz erklären?

Dann noch eine Frage auch an alle Kliniker: Inwiefern hat diese Senkung der Insulindosis das klinische Risiko für DKAs möglicherweise erhöht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Scheerer muss.

**Herr Dr. Scheerer (Astra):** Herr Scheerer darf und wird das Wort gegebenenfalls noch an Frau Rohwedder weitergeben, wenn das geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So sieht bei Ihnen „darf“ aus? – Da möchte ich nicht erleben, wie „muss“ aussieht.

**Herr Dr. Scheerer (Astra):** Bei uns gibt es nur „darf“. – Ja, in der Fachinformation ist die Insulindosis etwas anders dargestellt als in der klinischen Studie. In der klinischen Studie konnte die Insulindosis, und zwar die Gesamtinsulindosis, laut Studienprotokoll um bis zu 20 Prozent verringert werden. Das war nicht auf Basal- oder Bolusinsuline beschränkt. Man hat natürlich zur Zulassung gewisse Auswertungen gemacht, und diese Auswertungen haben gezeigt, dass vor allen Dingen, wenn man die Basalgabe zurückgeschraubt hat, dies das DKA-Risiko erhöht. Folglich hat die EMA, die sich natürlich alle SGLT-Inhibitoren bei Typ-I-Diabetes angesehen hat, wirklich geschaut: Okay, was senkt das Risiko? – Deswegen ist man da herausgegangen, sodass man dann in der Fachinformation nur gesagt hat, dass man das Bolusinsulin senken sollte, wenn es nötig ist – das ist auch etwas eingeschränkter –, um eben eine Hypoglykämie zu vermeiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Marx? – Zweiter Teil, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Die Frage richtet sich an die Kliniker, inwiefern sie eine solche Senkung der Insulindosis sehen, dass sie das Risiko für Ketoazidosen erhöhen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Danne.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Also, wir empfehlen ja – deshalb ist es meines Erachtens sehr wichtig, dass erst einmal, bevor man so etwas startet, etabliert wird, dass der Patient tatsächlich in der Lage ist und alles da hat, um Keton zu messen –, dass man auch einen Ketonausgangswert hat. Dann sieht man schon einmal: Hat er eine ausreichende Insulindosis? Hat er unter normalen Bedingungen erhöhte Ketonwerte? Ist das vielleicht ein Patient, der eine Low-Carb Diet macht? Das ist etwas, was man mit einem SGLT-2-Inhibitor nicht machen sollte, weil es das Keton auch noch einmal erhöht. Man kann ihm dann letztendlich auch vermitteln, warum das Ganze so wichtig ist. Das ist eben sozusagen die Topempfehlung, und wenn man ganz ehrlich ist, so haben wir dies in den Studien so scharf nicht durchgesetzt. Das hat man auch erst während der Studien gelernt, um diese ganzen Empfehlungen zu geben.

Insofern bin ich auch ganz optimistisch, dass das Ketoazidose-Risiko beherrschbar ist. Das kam ja hier jetzt mit der Gruppierung gar nicht heraus. Das heißt, bei der Auswertung, über die wir jetzt diskutieren,

also in der Gruppe, für die die Zulassung gilt, gibt es in den Ketoazidose-Raten keinen Unterschied. Aber klar, wir müssen auf alle Fälle sicher sein. Ich habe ja schon gesagt, wie wichtig es ist, über Ketoazidose zu reden. Ich glaube, wenn man etabliert, dass und wann man Blutketon messen soll und was dann die Konsequenzen aus einem erhöhten Wert sind, kann man optimistisch sein, dass man, wenn man weiß, dass man Insulin und Glukose braucht, um das Keton wegzumachen, auch sehr schnell etwas dagegen tun kann. In unseren Studien ist das Keton innerhalb von 30 Minuten verschwunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klinge.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Insgesamt gibt es auch andere klinische Situationen, in denen man Insulindosierungen mal relativ deutlich erhöht oder senkt. Das sind Situationen, in denen immer erhöhte Aufmerksamkeit gefordert ist, mehr Kontrollen gefordert sind. Sicherlich würde niemand ein solches Medikament wie Dapagliflozin einem Patienten neu geben und sagen: Wir sehen uns in drei Monaten wieder. – Meines Erachtens ist das ein ganz entscheidender Punkt, wie Herr Danne auch schon gesagt hat: Da muss eng geguckt werden, solche Patienten bestellen wir engmaschig wieder ein, um zu schauen, und wir sagen ihnen, worauf sie testen müssen. Das ist nicht einfach irgendeine Tablette, die man sonst irgendwie dazugibt. Das erfordert viel Sorgfalt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir Herrn Kaiser. – Bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gern den Punkt Anwendung, den Sie angesprochen haben oder den auch Frau Bickel angesprochen hat, und ebenso den Punkt Befristung noch einmal mit hineinnehmen, zudem den einen Punkt mit „Time in Range“, den Herr Danne aufgemacht hat und der damit zusammengehört.

Herr Danne, Sie haben gesagt, es sei deswegen aus Ihrer Sicht ein relevanter Parameter, auch wenn er, wie Sie gesagt haben, nicht anzeigt, ob mehr oder weniger Folgekomplikationen entstehen, weil damit auch Hypoglykämien zusammenhängen; das ist ja die Untergrenze von 70. Was man hier jetzt sieht, ist Folgendes: Sie haben eine höhere „Time in Range“, aber mehr Hypoglykämien unter Dapagliflozin. Im Grunde genommen falsifizieren Sie Ihr Argument mit dieser Studie. Die „Time in Range“ ist möglicherweise durch höhere Blutzuckerwerte anders, aber in Bezug auf die Aussage, eine bessere „Time in Range“ führe zu weniger Hypoglykämien, ist in dieser Studie genau das Gegenteil passiert: Sie haben mehr Hypoglykämien, obwohl Sie eine längere „Time in Range“ haben.

Hypoglykämien kann man ja auch messen; es ist kein Problem, diesen Endpunkt zu messen. Deswegen sollte man ihn auch messen und nicht versuchen, es mit einem anderen Parameter, der ganz andere Dinge untersucht, irgendwie in Zusammenhang zu bringen. Wie gesagt, es gibt keine Validierung dafür, dass „Time in Range“, für sich genommen, mit Blick auf Folgekomplikationen noch einmal einen anderen Wert hat. – Deswegen dies vielleicht zu dem Punkt.

Folgendes ist bei der Anwendung vielleicht noch wichtig: Diese Studie wurde leider so durchgeführt – das ist in den ersten Phase-III-Studien auch erst einmal nachvollziehbar –, dass Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko explizit ausgeschlossen worden sind, also gerade eine Patientengruppe, von der man denkt, hier sei eben die Insulintherapie am Ende, man komme nicht dazu, ein bestimmtes Ausmaß von Blutzuckersenkung zu erreichen, weil dem schwere Hypoglykämien oder Ketoazidosen entgegenstünden. Das sind genau diejenigen Patientinnen und Patienten, die hier ausgeschlossen worden sind. Das ist natürlich für die Frage relevant, was man jetzt aus diesen Studien macht. Da will ich jetzt die Befristung noch einmal einbringen. Vielleicht macht es Sinn, eine solche Studie durchzuführen, anzufordern, wie auch immer es geht oder machbar ist, sodass so etwas einmal



genau bei diesen Patientinnen und Patienten untersucht wird, weil da zu erwarten ist, dass dieses Arzneimittel bevorzugt eingesetzt wird oder zumindest auch eingesetzt wird. Da wissen wir relativ wenig, weil diese Patientinnen und Patienten, wie gesagt, ausgeschlossen worden sind. Insofern macht dieser Punkt Befristung aus meiner Sicht ebenfalls Sinn. Nur muss man dann natürlich auch eine entsprechende Studie an dieser Stelle durchführen; aber vielleicht kann man auch erwarten, dass so etwas durchgeführt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchte Herr Müller-Wieland oder Herr Danne dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Wir haben bei der „Time in Range“ mit den Hypoglykämien den Fluch der kleinen Zahl. Die Hypoglykämiedaten sind kontinuierlich genommen, und für die CGM-Daten hatten wir nur sozusagen punktuelle Erhebungen. Aber ich stimme mit Ihnen sicherlich überein, dass wir hoffentlich dann auch mehr Erfahrung bei den Patienten mit mehr Hypoglykämien haben werden, wenn sie sozusagen die Kriterien erfüllen, indem sie einen Body Mass Index über 27 haben. Bei den Patienten mit Ketoazidose wäre ich allerdings sehr vorsichtig. Diese Patienten kommen für mich im Moment nicht für eine Behandlung infrage. Aber wie gesagt, ich hoffe eben sehr, dass durch diese Diskussion über Ketoazidose, die sicherlich durch Einführung dieser Medikamente angestoßen werden wird, eventuell diesen Patienten auch geholfen wird, weil einfach die Bevölkerung mit dem Thema konfrontiert wird – mit Bevölkerung meine ich Patienten, Ärzte, Diabetesschwerpunktpraxen usw., auch Notfallmediziner – und die Genannten eventuell die richtigen Schritte eben gerade auch bei denjenigen Patienten machen, die das gar nicht bekommen. Insofern sehe ich da eine Riesenchance für die Lösung eines bislang ungelösten Problems.

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

**Herr Möhler:** Meine Frage, vielleicht an Herrn Danne gerichtet: Wie sehen die Zusammenhänge zwischen Insulinempfindlichkeit und Gewicht aus, in dem Fall Body Mass Index  $\geq 26$ . Sind diese Patienten über 26 BMI überhaupt zur Steigerung der Insulinempfindlichkeit, falls es denn so ist, für Lebensstilmaßnahmen zugänglich, sprich, mehr Sport, also all diese Dinge, oder erreiche ich das durch die Gabe von Dapagliflozin oder etwas Ähnlichem dann besser? Was passiert mit den Leuten, die wieder unter den BMI-Index von 26 fallen, dann hinsichtlich der Medikation mit diesem Add-on Dapagliflozin? Was mache ich mit denen? Was ist dann mit den Gewichtszunahmen und der Insulinempfindlichkeit?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Danne.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Es ist ja so, dass die Insulindosis heruntergeht. Das ist ein Beleg dafür, dass die Insulinempfindlichkeit zugenommen hat. Es ist ja auch eine bekannte Sache, dass ich, wenn ich sehr starke Stoffwechselschwankungen habe, gerade Lebensstiländerungen, sprich Sport usw., eben oft nicht mache. Es gibt sogar Daten, dass Menschen weniger zur Arbeit gehen, weil sie solche großen Schwankungen haben, weil sie sich eben unwohl fühlen. Meine Hoffnung wäre, dass mit einem solchen Medikament auch und gerade die Teilhabe viel eher möglich ist.

Für die Patienten unter BMI 27 gilt meines Erachtens Folgendes: Das ist wie immer ein stufenweises Vorgehen. Wenn wir für die Gruppe, für die wir jetzt erst einmal definiert haben, dass sie wahrscheinlich am meisten davon profitieren würden, einen sicheren und effektiven Nutzen haben und zeigen können, dann wird man sich sicherlich erneut zusammensetzen und die Frage erörtern, ob das nicht auch etwas für die Patienten unter 27 ist, wenn wir mehr Erfahrung haben. Aber diese Erfahrung haben wir im

Moment noch nicht. Ich empfinde auch folgende Aussage als ein wichtiges Signal: Das ist kein Medikament, was man ins Trinkwasser gibt, das ist nichts, was für alle Patienten bestimmt ist; vielmehr wollen wir für eine beschränkte Gruppe jetzt klar definiert Erfahrungen sammeln, und dann können wir weitersehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich Herrn Marx und anschließend Frau Bickel.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker zu den unerwünschten Ereignissen, konkret zu den Genitalinfektionen, und zwar vor dem Hintergrund des Rote-Hand-Briefs zu diesem Wirkstoff von Anfang des Jahres. Bezüglich des Auftretens von Fournier Gangrän wird ja ganz konkret in dem Rote-Hand-Brief darauf hingewiesen, dass Genitalinfektionen der Fournier Gangrän vorausgehen können. Wie bewerten Sie bei dem Patientenkollektiv mit diesem aufgetretenen UE das Risiko in dieser Lage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Für die Patienten mit Typ-I-Diabetes haben wir im Moment selbstverständlich noch keine Datenlage. Wenn man bei den Patienten mit Typ-II-Diabetes bleibt, so ist der Rote-Hand-Brief ein Vigilanzsystem; das ist auch gut so. Aber bis jetzt sind es erstens Einzelfälle, extrem selten. Zweitens sind auch sie im Prinzip bei der eigentlichen Beratung zur Genitalhygiene enthalten. Ich möchte einfach auf die diesbezüglichen Daten hinweisen, auch auf die zur Fournier Gangrän, nicht nur auf die Gesamtsammlung. Vielmehr war es bei DECLARE, in deren Rahmen immerhin 17.000 Patienten über längere Zeit behandelt worden sind, numerisch in derjenigen Gruppe, die Dapagliflozin erhalten hat, weniger häufig als in der Placebo-Gruppe; das könnte vielleicht der pU noch weiter ausführen. Aber insofern: Ja, wir gucken darauf, wir weisen darauf hin. Bei Patienten mit Typ-I-Diabetes haben wir keine Datenlage. Aber diese Gesamtgemengelage würde uns jetzt im Moment nicht zu der Äußerung verleiten, dass das jetzt ein Argument wäre, diese Kombinationstherapie nicht weiter zu betrachten.

Ich möchte noch ergänzen, dass die Befristung aus unserer Sicht nicht nur beinhaltet, dass wir neue Daten bekommen. Natürlich wäre es schön und auch die Erwartungshaltung seitens der Fachgesellschaft – das ist dem pU bekannt –, dass wir dann mehr Daten haben möchten, auch zu speziellen Patientengruppen. Genauso ist die Frage interessant, die wir international sehr viel diskutiert haben, ob man nicht jetzt, wenn man die Erkenntnisse hat, zum Beispiel die Insulindosis gar nicht reduziert, sondern einfach grundsätzlich zusätzlich gibt, um gleichzeitig in diesen potenziellen Konflikt eben gar nicht hineinzukommen: Wie sieht es mit den dünneren, aber gut eingestellten Patienten aus? Das alles sind interessante Fragen.

Zweitens. Die Befristung ist ja auch dazu da, dass man sie vielleicht dann analysiert, wenn man dem Vorschlag folgt, wie es mit der Anwendungsorientierung durch Spezialisten oder Schwerpunktpraxen funktioniert und welche Erfahrungen gemacht werden. Meldesysteme gibt es selbstverständlich auch.

Das Dritte ist, dass zumindest in Deutschland viele Patienten mit Typ-I-Diabetes in einem Register weiter verfolgt werden, und auch das könnten wir uns zumindest dezidiert angucken.

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

**Frau Bickel:** Ich habe noch einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In den USA ist Dapagliflozin in Kombination mit Insulin bei Typ-I-Diabetes bislang nicht zugelassen worden. Könnten

Sie etwas dazu ausführen, was genau die Hintergründe sind, warum sie es bislang nicht zugelassen haben?

**Herr Dr. Scheerer (Astra):** Ja. Am 12. Juli hat uns die amerikanische Food and Drug Administration einen Complete Response Letter für die von uns beantragte Indikation von Dapagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin für Erwachsene mit Typ-I-Diabetes, wenn Insulin allein keine adäquate glykämische Kontrolle ermöglicht, zugeschickt. Ich mag damit ausführen, dass ein Complete Response Letter keine generelle Rejection bedeutet. Vielmehr wird AstraZeneca mit der amerikanischen Zulassungsbehörde eng zusammenarbeiten, um die weiteren Voraussetzungen für eine Zulassung zu evaluieren. Wir wollen hier vor allen Dingen darauf hinweisen, dass es unterschiedliche Zulassungen gibt; diejenige für Europa ist Ihnen bekannt. Aber es gibt auch eine Zulassung in Japan, die wir jetzt schon erwirkt haben, wo wir ein Titrationslevel von 5 mg auf 10 mg ohne BMI-Einschränkung haben.

Die Punkte, die Sie haben wollten, was bei der FDA darin steht, sind uns leider nicht bekannt. Aber wir wollen zusammenfassen, dass für uns in Europa die EMA zuständig ist, und da haben wir eben mit der 5-mg-Dosis und mit der Einschränkung von BMI 27 plus ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Keine weiteren Fragen. – Wer möchte zusammenfassen? – Frau Büchner, bitte.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Ich glaube, ich möchte gar nicht so viel zusammenfassen. Ich hoffe, dass die Anhörung zur Klärung beigetragen hat. Wir werden gerne bis zum Ende der Woche die Daten noch einmal komprimiert an den G-BA übermitteln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in die Beantwortung der entscheidenden Fragestellung einzubeziehen haben: Gibt es ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis mit Blick auf den Surrogatparameter einerseits und die Nebenwirkungen andererseits?

Herzlichen Dank nochmals für die Beantwortung der Fragen. Wie gesagt, versuchen Sie, bis Freitag aus den 88.000 Blatt vielleicht 25 zu machen; dann wäre das schon mal ganz gut, und dann sind wir alle glücklich und zufrieden. Was wir dann damit machen, werden wir sehen.

Damit ist diese Anhörung an dieser Stelle beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:33 Uhr