

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

## **hier: Wirkstoff Sofosbuvir und Ledipasvir/Sofosbuvir**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 07. Dezember 2020  
von 13:59 Uhr bis 14:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences Ireland UC:**

Herr Kandlbinder

Frau Dransfeld

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Christensen

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, § 35a, zwei Verfahren heute in einer Anhörung; zum einen Sofosbuvir als Monotherapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern von drei bis zwölf Jahren – das ist das Verfahren 562 – und dann 563, Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir, auch chronische Hepatitis C drei bis unter zwölf Jahre.

Wir haben als Basis für beide Bewertungen die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Oktober dieses Jahres. In beiden Verfahren haben dazu Stellung genommen zum einen Gilead Sciences, der pharmazeutische Unternehmer, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen; das geht relativ schnell, weil wir wenig Teilnehmer haben. Wir führen wieder ein Wortprotokoll. Für Gilead müsste Herr Kandlbinder da sein. Herr Kandlbinder, hören Sie mich? – Nein. – Dann frage ich mal weiter: Frau Dransfeld, Herr Dr. Christensen von der dagnä, Herr Dr. Rasch vom vfa. – Jetzt frage ich noch mal: Herr Kandlbinder?

**Frau Dransfeld:** Herr Professor Hecken, Herr Kandlbinder hat mich gerade parallel angeschrieben, er hat technische Probleme. Er wurde herausgeworfen und versucht, sich wieder einzuwählen. Inhaltlich kann ich den Teil übernehmen

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann würde ich Ihnen das Wort geben, Frau Dransfeld, dass Sie schon mal einführen, und sobald Herr Kandlbinder da ist, nehmen wir ihn dazu. – Bitte schön, Frau Dransfeld, Sie haben das Wort.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Ganz herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst darf ich uns wie immer kurz vorstellen. Herr Kandlbinder, der hoffentlich gleich zu uns stößt, leitet die Abteilung Market Access bei Gilead; ich bin in der Abteilung Market Access verantwortlich für die Bereiche HIV, Lebererkrankung und für das Remdesivir.

Heute sprechen wir über die pädiatrischen Zulassungserweiterungen von Sofosbuvir und Ledipasvir/Sofosbuvir auf Kinder zwischen drei und elf Jahren. Zum Glück ist das hier in Deutschland eine sehr kleine Population. Wir sprechen über ungefähr 100 bis 150 Patienten mit der entsprechenden Unsicherheit, weil die Epidemiologie in dieser Population schwierig zu bewerten ist. Wenn das für Sie in Ordnung ist – das ist eine Kombinationsanhörung – würde ich kurz mit Sofosbuvir beginnen und dann mit Ledipasvir/Sofosbuvir weitergehen. Ich hoffe, das passt für Sie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das machen wir so.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Super. Vielen Dank. – Zu Sofosbuvir kann ich mich in der Tat ganz kurz fassen. Die pädiatrische Zulassungserweiterung für Sofosbuvir umfasst genau wie bei den Adoleszenten nicht alle Genotypen, sondern die Genotypen 2 und 3, jeweils in Kombination mit Ribavirin. Wie bei den Kindern und Adoleszenten üblich, wurde die Zulassungsstudie einarmig durchgeführt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Population ist beobachtendes Abwarten, also quasi keine oder zumindest keine antiviral wirksame Behandlung. In dieser ganz besonderen Datenkonstellation, also dem Vergleich einer ganz hochwirksamen, sehr gut verträglichen Therapie einerseits mit quasi keiner Behandlung haben wir auf Basis der vorgelegten einarmigen Studie einen Zusatznutzen abgeleitet. Das IQWiG bewertet den Sachverhalt ganz genauso und leitet in seiner Bewertung ebenfalls einen Zusatznutzen ab. – Das wären tatsächlich schon unsere Ausführungen zu Sofosbuvir.

Auch zu Ledipasvir/Sofosbuvir sind unsere Anmerkungen recht überschaubar. Die Basis, die pädiatrische Zulassungserweiterung, umfasst genau wie bei den Adoleszenten und den Erwachsenen die HCV-Genotypen 1, 3, 4, 5 und 6. Auch hier liegt eine einarmige Zulassungsstudie von unserer Seite vor. Des Weiteren gab es eine einarmige Studie, die in Ägypten durchgeführt wurde. Zudem liegen Daten aus einer weiteren, ebenfalls einarmigen Beobachtungsstudie vor, die wir aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, nicht eingeschlossen haben. Schlussendlich hätte der Einschluss dieser Studie nichts am Ergebnis geändert, da die eingeschlossenen Daten komplett bestätigt wurden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auch hier beobachtendes Abwarten, und somit haben wir die gleiche Datenkonstellation wie eben bei Sofosbuvir beschrieben: einarmige Studie, aber ein Vergleich einer sehr hochwirksamen, gut verträglichen Therapie mit quasi keiner Behandlung, womit sich unserer Auffassung nach und ebenso nach Auffassung des IQWiG ein Zusatznutzen ableiten lässt.

Diskutieren würden wir gern kurz die Genotypen, die von diesem Zusatznutzen umfasst sind. In den Studien wurden im Grunde nur Patienten mit Genotyp 1 und 4 eingeschlossen. Das IQWiG hat den Zusatznutzen den Daten entsprechend auf genau diese Population beschränkt. Unserer Ansicht nach lässt sich der Zusatznutzen jedoch basierend auf den Erwachsenenendaten auch auf die Genotypen 5 und 6 und die Patienten mit einer kombinierten Zirrhose extrapolieren. Das Vorgehen entspricht dem Vorgehen der EMA als Basis für die Zulassung, aber vor allen Dingen auch dem Vorgehen des G-BA in den bisherigen AMNOG-Verfahren. Als Beispiel sei hier die adoleszente Zulassungserweiterung von genau diesem Produkt genannt, nämlich Ledipasvir/Sofosbuvir. Für die adoleszente Population lagen ausschließlich Daten zum Genotyp 1 vor. Der G-BA hat diese Daten über einen Evidenztransfer auf die Genotypen 4 bis 6 extrapoliert und damit schlussendlich für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 ohne und mit kompensierter Zirrhose einen Zusatznutzen ausgesprochen. Begründet wurde das vom G-BA mit der Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes und der laut EMA vergleichbaren Pharmakokinetik. Vor diesem Hintergrund würden wir den Zusatznutzen nicht nur bei den Genotypen 1 und 4 sehen, sondern auch bei Genotyp 5 und 6 und bei Patienten mit kompensierter Zirrhose. – Damit bin ich mit unseren Ausführungen bereits am Ende und bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dransfeld, für diese Einleitung. – Meine erste Frage geht an die dagnä, Herrn Dr. Christensen. Sie haben sich sehr differenziert geäußert und sagen, die Einschätzung des IQWiG, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die Genotypen 1 bis 4 auch unter Berücksichtigung der limitierten Evidenz sei gut nachvollziehbar. Sie halten auch in der Kombination bei den Genotypen 5 und 6 eine Übertragbarkeit auf die Kinder für möglich, und Sie äußern sich kritisch hinsichtlich der Genotyp-3-Infektionen und sagen, hier soll die Kombination nicht eingesetzt werden. Vielleicht können Sie das noch etwas ausführlicher ausführen, Herr Christensen, damit wir einen Einstieg in die Diskussion hätten.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** In der Tat ist es so, dass die Kombination Sofosbuvir/Ledipasvir – wir haben das auch literarisch mit unserer Stellungnahme mitgegeben – tatsächlich beim Genotyp 3 keine ausreichende Wirksamkeit hat. Es ist tatsächlich so, dass die Leitlinien, die sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten beziehen, den Einsatz von Sofosbuvir/Ledipasvir beim Genotyp 3 nicht empfehlen, weil es dort zu einer erhöhten Rate an virologischem Versagen bei Erwachsenen in den klinischen Studien gekommen ist mit dem entsprechenden Risiko für die nicht Entwicklung, aber für die Selektion von resistenzassoziierten Varianten und damit unter Umständen auch eingeschränkte Therapiemöglichkeiten in einem zweiten Versuch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Christensen. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen? – Im Chat melden. – Frau Wenzel-Seifert, bitte und dann Frau Hager.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! – Herr Professor Hecken hat auch nach dem Genotyp 5 und 6 gefragt. Vielleicht könnten Sie das noch ergänzen.

Ich würde ergänzend gerne wissen: Es hat in dieser Studie 1116 zu HARVONI zwei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose gegeben. Ob es mehr gibt, wissen wir nicht, weil der überwiegende Anteil der Patienten diesbezüglich nicht diagnostiziert worden ist. Was können Sie uns zur Verlaufsform der chronischen Hepatitis C im Kindesalter, also bis zwölf Jahre, sagen? Wie häufig treten da Leberzirrhosen tatsächlich auf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Dr. Christensen.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Genotyp 5 und 6 sind erst einmal seltene Genotypen, die wir bei Erwachsenen wirklich sehr selten sehen. Die Studien, die bei Erwachsenen gelaufen sind, sind alles Studien mit sehr kleinen Patientenzahlen. Das sind Studien mit 20, 25 Patienten gewesen, die mit der Kombination Sofosbuvir/Ledipasvir behandelt wurden, mit extrem hohen Heilungschancen. Das heißt für beide Genotypen in den Studien, die wir literarisch zu unserer Stellungnahme dazu gereicht haben, gab es jeweils einen einzigen Fall eines nicht virologischen Ansprechens. Tatsächlich ist die Kombination beim Genotyp 5 und 6 bei Erwachsenen extrem gut wirksam, und es gibt keinen Grund zu denken, dass es bei Kindern anders sein sollte. Generell spielt da eher der Sicherheitsaspekt eine größere Rolle als die Frage einer entsprechenden Wirksamkeit. Wenn man sich vor Augen führt, wie selten diese Genotypen sind, kann man nachvollziehen, warum bei Kindern und Jugendlichen diese Genotypen in klinischen Studien nicht auftauchen; die finden Sie einfach nicht bei diesen wenigen Patienten.

Was die Leberzirrhose angeht, ist es bei der Hepatitis C eine Folge der chronischen Infektion, die eher nach Jahrzehnten auftritt, nach zehn bis 30 Jahren. Das kann man deutlich beschleunigen, wenn man viel Alkohol dazu trinkt, dann geht das sehr viel schneller. Aber man kann sich vorstellen, dass das bei Kindern keine Rolle spielt. Insofern sind so frühe Leberzirrhosen bei Kindern mit einer chronischen Hepatitis C selten, auch deshalb sehen Sie das praktisch in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen nicht oder extrem selten. – Vielleicht darf ich noch kurz ergänzen: Auch hier sehen wir keine besondere Fragestellung, was die Wirksamkeit angeht. Bei Erwachsenen mit einer kompensierten Zirrhose funktionieren die Therapien Sofosbuvir/Ledipasvir im Grunde genommen genauso gut wie bei Patientinnen ohne kompensiert, also mit einer – in Anführungsstrichen – „relativ gesunden Leber“, und es gibt keinen Grund, anzunehmen, warum das bei Kindern anders sein sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Christensen. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage damit beantwortet? Also Leberzirrhose bei Kindern?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Haager und dann Frau Bickel, Frau Hager von der GKV-SV.

**Frau Hager:** Vielen Dank. – Unsere Frage zielt auch auf die Genotypen 5 und 6. Sie sprachen in dem Zusammenhang davon, dass sich das Krankheitsbild bei den Kindern von den Erwachsenen unterscheidet, zum Beispiel schwere Lebererkrankungen wie eine Zirrhose keine Rolle spielen. Könnten Sie vielleicht noch einmal genauer ausführen, wie sich das Erkrankungsbild zwischen Kindern und Erwachsenen möglicherweise noch in anderer Hinsicht bei der Hepatitis-C-Infektion unterscheidet?

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

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Tatsächlich ist es so – das gilt in ähnlicher Form auch für die Hepatitis-B-Infektion –, dass es zunächst mal relativ blande Verläufe gibt. Das Virus ist im Grunde genommen oft von Beginn an da. Es wird rund um die Geburt herum übertragen. Insofern kommt es meistens nicht zu sehr ausgeprägten entzündlichen Aktivitäten in den ersten Lebensjahren. Insofern sind die Verläufe bei Kindern und Jugendlichen zunächst relativ mild. Allerdings wissen wir auch, dass chronische Virusinfektionen systemische Infektionen sind, und viele Menschen berichten abseits des primären Zielorgans, der Leber, davon, dass sie sich nicht gut fühlen, dass sie müde und abgeschlagen, nicht so leistungsfähig sind. Auch wenn Kinder und Jugendliche das oft nicht so gut artikulieren, nicht so gut beschreiben können, sind das sicherlich Beschwerden, die auch in jüngeren Jahren bereits auftreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Christensen. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Hager?

**Frau Hager:** Ja, vielen Dank.

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

**Frau Bickel:** Ich habe auch eine Frage an Herrn Christensen. Wann würden Sie denn empfehlen, wann Kinder behandelt werden sollten, um Folgeerscheinungen und Folgekomplikationen zu verhindern?

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

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Ich muss zunächst noch einmal sagen, dass ich kein Pädiater bin, sondern ich behandle nur Erwachsene. Aber es ist so, dass wir bisher in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit der chronischen Hepatitis C dadurch limitiert waren, dass die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, nämlich Interferon, extrem nebenwirkungsreich waren und erst mit den direkt antiviralen wirksamen Substanzen eine Behandlung möglich ist. Wenn man sich Sofosbuvir/Ledipasvir als Kombinationstherapie vorstellt, die – ich will nicht sagen – nebenwirkungsfrei ist, aber doch so gut verträglich ist, dass sie die Patienten im Alltag überhaupt nicht mehr einschränken, gibt es keinen Grund mehr, mit einer Hepatitis-C-Therapie zu warten. Wenn die Lebenssituation so ist, dass eine Hepatitis-C-Therapie mit diesen nebenwirkungsarmen DAA-Kombinationen möglich ist, dann macht es Sinn, das zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Christensen. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

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

**Frau Nink:** Ich würde jetzt das Thema wechseln. Mir geht es um die Studie El-Shabrawi 2018. Sie hatten in Ihrem Eingangsstatement erläutert, dass das eine Beobachtungsstudie sei. Ich hätte die Frage, ungeachtet der Ein- und Ausschlusskriterien, die vielleicht nicht so sinnvoll gewählt waren: Würden Sie die Studie für geeignet halten, hier die interessierende Fragestellung zu beantworten? – Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer.

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

**Frau Dransfeld (Gilead):** Das beantworte ich gerne mit einem klaren Ja. Natürlich sind da Patienten vom Genotyp 4 eingeschlossen worden, das heißt, in der betreffenden Population. Aber es gibt nicht umsonst entsprechende Ein-/Ausschlusskriterien, die die Suche determinieren, die man in einem Dossier durchführt. Wenn die Autoren die eigenen Daten explizit als Beobachtungs-observational cohort bezeichnen, dann passt das nicht formal mit den Suchkriterien. Dessen ungeachtet konnten wir durchaus nachvollziehen, dass Sie gesagt haben: Die Studie schließen wir mit ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – IQWiG? Frage beantwortet?

**Frau Nink:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hört sich ein wenig resignierend an, aber egal.

**Frau Nink:** Ja, ist in Ordnung. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie aus Ihrem Herzen keine Mördergrube. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es ist in der Nutzenbewertung vom IQWiG mehrfach erwähnt worden, dass die Behandlung nicht immer ganz gemäß der Fachinformation gelaufen ist. Ich gestehe, ich habe das im Detail nicht überprüfen können. Aber vielleicht könnten Sie etwas dazu sagen, welche Abweichungen es da gegeben hat. Dann können wir uns vielleicht noch mal darüber unterhalten.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Das würde ich übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Das hängt mit der Dosierungsauswahl bzw. mit der Dosierung zusammen. In der Studie hat der Dosierungsauswahl primär das Alter zugrunde gelegen. Das heißt, es gab eine PK Lead-in Phase, da sind einige Patienten, etwa 12, 13, untersucht worden. Man hat dann einen Gewichts-Cut-off von 17 Kilo für die Grenze zwischen der hälftigen und der Dritteldosierung und einen von 45 Kilogramm für die Grenze zwischen erwachsener und halber Dosierung angenommen. Diese Daten aus der pharmakokinetischen Lead-in Phase wurden ausgewertet und haben die Basis für die Dosierungsauswahl in der Behandlungsphase gestellt. De facto sind die Kinder nach Alter dosiert worden. Das heißt, die kleinen Kinder bis 17 Kilogramm haben die Dritteldosierung bekommen und ab 17 Kilogramm bis – da komme ich gleich zum Punkt – zunächst im Alter von sechs bis elf Jahren, haben die hälftige Dosierung bekommen. Die nachträgliche Einführung des Gewichts-Cut-offs im Zulassungsverfahren, basierend auf einer pharmakokinetischen Modellierung, führt dazu, dass die eher schwereren Kinder mit über 35 Kilogramm ihrem Alter entsprechend die halbe Dosierung bekommen haben, sind dann aber der Zulassung gemäß unterdosiert worden, weil die dem Gewicht nach später die adulte Dosierung hätten bekommen können. Dadurch – darauf hat das IQWiG Bezug genommen – sind einige Kinder in den Studien am Ende unterdosiert worden, nämlich die Kinder, die im Alter zwischen sechs und elf Jahren sind, aber mehr als 35 Kilogramm wiegen. – Ich hoffe, ich konnte das einigermaßen vernünftig erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das habe ich jetzt verstanden. Also, es gibt eine Unterdosierung bei Kindern, die etwas schwerer sind. Die hätten eigentlich die Erwachsenenendosierung bekommen sollen. Dann möchte ich das kurz zur Diskussion an Herrn Christensen weitergeben: Sehen Sie darin eine Problematik oder nicht?

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

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Ich muss gestehen, dass ich zu der Dosierung und dem Gewicht in dieser Detailtreue nicht viel sagen kann. Unterm Strich muss man sagen, wenn man sich die Ergebnisse der Studie anschaut, die extrem erfolgreich war, scheint es, zumindest was das Ergebnis und die Heilungschancen angeht, keine Rolle gespielt zu haben. Insofern würde ich denken, dass das so tolerierbar ist. Aber, wie gesagt, im Detail kann ich dazu tatsächlich nicht viel sagen.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Okay. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue mal in die Runde. Weitere Fragen? – Keine. Es gibt auch, glaube ich, nicht mehr viel. Dann sind wir durch. Ist Herr Kandlbinder mittlerweile dabei? Oder ist Herr Kandlbinder Call-in-Benutzer 3?

**Herr Kandlbinder (Gilead):** Das bin vermutlich ich, ich konnte mich leider nicht einwählen, bin jetzt aber telefonisch mit drin. 14:05 Uhr bin ich beigetreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Gibt es aus Ihrer Sicht noch etwas, das Sie ergänzend sagen wollen, Herr Kandlbinder? Sonst würde ich zum Schlusswort überleiten. – Wer macht das? Machen Sie das wieder, Frau Dransfeld? – Bitte schön, Frau Dransfeld.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Ganz herzlichen Dank für die Diskussion. Ich würde das genau wie die Einleitung wieder sehr kurz halten wollen. Ich glaube, bei Sofosbuvir ist der Sachverhalt klar. Dazu gibt es keine weitere Diskussion. Bei Ledipasvir/Sofosbuvir ist unserer Auffassung der Zusatznutzen für die Genotypen 1 und 4 auf die Genotypen 5 und 6 zu extrapolieren, wie vorhin diskutiert. Ansonsten ist unsererseits alles gesagt, und ich bedanke mich nochmals für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an Sie und an Herrn Christensen dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke auch an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich herzlich, Frau Dransfeld, Herr Kandlbinder, Herr Christensen, tschüss bis zum nächsten Mal. – Danke.

Schluss: 14:25 Uhr