

L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag A04-02
Version 1.0
Stand: 11.05.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.12.2004

Interne Auftragsnummer:

A04-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| 1 Dokumentation der Anhörung..... | 1 |
| 2 Würdigung der Anhörung..... | 2 |
| 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte..... | 3 |
| 3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen | 3 |
| 4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll..... | 5 |
| 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung | 5 |
| 4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung | 6 |
| 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung | 7 |
| 4.3.1 Begrüßung und Einleitung | 7 |
| 4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Einschluss weiterer Evidenz..... | 8 |
| 4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Aussagekraft der Nutzenbewertung..... | 11 |
| 4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes | 13 |
| Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen..... | 16 |

1 Dokumentation der Anhörung

Am 24.02.2010 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 17.02.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.03.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurde 1 Stellungnahme form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahme ist im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 20.04.2010 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

| Organisation / Institution / Firma | Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|------------------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| APOGEPHA Arzneimittel GmbH | Lange, Monica, Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Liebig, Steffi | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Neugebauer, Jens, Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

| Name | Organisation / Institution / Firma /privat |
|---------------------------|--|
| Lange, Monica, Dr. | APOGEPHA Arzneimittel GmbH |
| Roertgen, Thilo | Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW) |
| Schürmann, Christoph, Dr. | IQWiG |
| Vervölgyi, Volker, Dr. | IQWiG |
| Wieseler, Beate, Dr. | IQWiG (Moderation) |

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

| | |
|--------------|----------------------------------|
| | Begrüßung und Einleitung |
| TOP 1 | Einschluss weiterer Evidenz |
| TOP 2 | Aussagekraft der Nutzenbewertung |
| TOP 3 | Verschiedenes |

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 20.04.2010, 12:30 bis 13:00 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: Dr. Beate Wieseler

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderatorin Beate Wieseler: Ich begrüße Sie ganz herzlich zu der wissenschaftlichen Erörterung. Es geht um die Stellungnahmen zum Vorbericht A04-02 „L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen“. Frau Lange, vielen Dank, dass Sie es heute hierher geschafft haben. Die ganze Veranstaltung ist ja von der Aschewolke des Vulkans überschattet. Ihre Kollegin ist leider verhindert und kann nicht teilnehmen aufgrund dieser Verhältnisse. Auch unser externer Sachverständiger, der an diesem Projekt mitgearbeitet hat, kann an der Veranstaltung nicht teilnehmen, weil er nach einer Konferenz jenseits des Atlantiks festhängt. Ich denke aber, dass wir trotzdem heute unsere offenen Fragen klären können.

Ich möchte Sie auf eines hinweisen: Wie Sie sehen, wird die Veranstaltung elektronisch und stenografisch aufgezeichnet; das hatten wir Ihnen mit der Einladung auch mitgeteilt. Mit der Teilnahme an der Erörterung erklären Sie sich damit einverstanden, dass die Veranstaltung aufgezeichnet und ein Wortprotokoll der Veranstaltung veröffentlicht wird. Wegen dieser Dokumentation möchte ich Sie bitten, vor jedem Beitrag Ihren Namen zu nennen, auch wenn wir hier in einem überschaubaren Kreis sind, damit jeder Wortbeitrag korrekt zugeordnet werden kann.

Eine weitere Bitte für das Vorgehen der Erörterung ist, dass Sie nicht primär Ihre Stellungnahmen wiederholen, sondern dass wir in eine Diskussion über die offenen Fragen kommen, die wir bei der Durchsicht Ihrer Stellungnahme identifiziert haben. Wir haben Ihnen ja vorab eine vorläufige Tagesordnung zugeschickt, die unsere Punkte benennt. Haben Sie zu dieser Tagesordnung Ergänzungswünsche?

Monica Lange: Nein.

Moderatorin Beate Wieseler: Dann können wir beginnen. Ich rufe auf:

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Einschluss weiterer Evidenz

Volker Vervölgyi: Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass aus Ihrer Sicht die Einschlusskriterien des Berichts zu strikt seien und dass durch Anwendung dieser Einschlusskriterien zahlreiche Daten, die einen Beleg für einen Nutzen von L-Methionin liefern könnten, außen vor blieben. Hierfür haben Sie beispielhaft die Studie von Herrn Stöhrer angeführt. Hierbei handelt es sich um eine Studie mit ungefähr 1000 Patienten mit Querschnittslähmung, die fünf bis sieben Jahre lang beobachtet und in zwei Gruppen unterteilt wurden, einmal in L-Methionin und in L-Methionin plus Methenamin. Diese Studie hatten wir ja in der bibliografischen Recherche zum Vorbericht identifiziert, aufgrund der falschen Kontrollintervention ausgeschlossen und im Vorbericht dahin gehend diskutiert. Unsere Frage an Sie wäre, welche Schlussfolgerungen aus Ihrer Sicht aus dieser zitierten Studie möglich wären.

Monica Lange: Der Einwand ist generell zu sehen. Wir haben natürlich den Vorbericht gelesen. Wie Sie daran gegangen sind, ist perfekt. Dagegen kann man nichts sagen. Das ist wissenschaftlich korrekt. Sie haben jede Studie – so viele haben wir wahrscheinlich noch nicht einmal vorliegen –, alle Literatur durchgeschaut. Dagegen kann man nichts sagen. Sie haben interne Punkte, an die Sie diese Studien messen, ob Sie die rein nehmen oder nicht. Sie sagen: Die von Stöhrer kommt nicht rein, weil sie einfach nicht unseren Kriterien entspricht. Das ist ja o. k. Unsere Kritik ging dahin, dass wir gesagt haben, auch wenn es diese internen Kriterien gibt, die sehr hoch und eigentlich State of the Art sind, denn Studien von vor zehn oder 20 Jahren haben das nicht, können das nicht haben, weil die Zeit eben weitergelaufen ist, oder ganz wenige haben das nur, so geben diese Studien im Mittel von zehn oder 15 Jahren aber doch Hinweise, dass es dort Wirkungen gibt, die auch gesehen werden, aber den Kriterien vom IQWiG nicht entsprechen. Das ist eigentlich generell. Wir sind jetzt nicht in jede Studie gegangen und haben geguckt, wie Sie das gemacht haben und was wir daraus gezogen hätten. Es ist eigentlich generell. Diese Kriterien sind sehr hoch. Das ist auch richtig; das möchte ich gar nicht zur Diskussion stellen. Sie sind ja auch zu dem Schluss gekommen, dass nur eine Studie den ganzen Kriterien entspricht, und das ja auch nur teilweise. Denn Sie haben ja selbst in dem Bericht gesagt, da gibt es verschiedene Punkte, das sehen wir so nicht, aber wir müssen ja irgendetwas haben, was wir mit in diesen Bericht hineinnehmen. Konsequenterweise müsste man eigentlich neue Studien fordern, um das Methionin richtig bewerten zu können.

Da komme ich eigentlich schon zum anderen Punkt. Sie haben ja auch andere Firmen angeschrieben, die Originatoren, ob es da Studien, Zulassungsunterlagen gibt. Darauf haben Sie leider keine Antwort bekommen. Das ist für uns auch ein Punkt: Wenn es möglicherweise Studien gibt, aber die haben wir jetzt nicht vorliegen, um sie bewerten zu können, dann kommt man möglicherweise zu einem falschen Schluss.

Moderatorin Beate Wieseler: Ich glaube, jetzt sind wir schon beim Tagesordnungspunkt 2. Ich möchte auf den Tagesordnungspunkt 1 zurückkommen. Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme explizit die Studie von Stöhrer angefügt. Da ist unsere Frage: Welche genaue Aussage würden Sie aus dieser Studie ableiten wollen?

Monica Lange: Dass es eine Wirkung von Methionin gibt, die an den Patienten gezeigt worden ist.

Volker Vervölgyi: Diese Studie, nehmen wir einmal den Vergleich dieser beiden Gruppen außen vor, ist ja eigentlich ein Vorher-/Nachher-Vergleich. Was wir in unserer Nutzenbewertung zeigen wollen, ist ja, ob ein Effekt kausal auf dieses Medikament zurückzuführen ist. Aus unserer Sicht ist es so, dass dies durch ein Vorher/Nachher-Vergleich nicht gehen kann. In diesen fünf bis sieben Jahren, in denen die Patienten beobachtet worden sind, haben sich auch andere Sachen getan in diesem Feld. Allein das Blasenmanagement ist mit Sicherheit um einiges besser geworden. Herr Stöhrer führt ja auch selber in der Diskussion zu seiner Studie an, dass er nicht sagen kann, ob der Effekt auf Methionin zurückgeht. Deswegen würden wir diese Studie nicht als adäquat ansehen. Was halt fehlt, ist eine zeitlich parallele Kontrollgruppe, sodass man die vergleichen kann und dann quasi der Effekt von Methionin übrig bleibt. Das wäre ja jetzt auch nicht der Fall, weil in beiden Gruppen Methionin eingesetzt worden ist. Wäre es jetzt so, dass man Methionin mit Methenamin verglichen hätte, dann hätte man sagen können: O. k., das hat einen Vergleich. Wenn es da zum Beispiel zu geringerer Inzidenz von Harnwegsinfektionen gekommen wäre, dann hätte man sagen können, hier liegt ein Effekt zugunsten von Methionin vor, und dann hätte man halt Aussagen machen können, abgesehen davon, dass diese Studie wahrscheinlich nicht randomisiert ist, was aus den Unterlagen nicht hervorgeht.

Monica Lange: Das ist richtig. Sie haben vollkommen recht. Ich kann da eigentlich nicht gegenhalten. Es ist, wie gesagt, die generelle Anmerkung, dass es mehrere Studien, vielleicht nicht einmal Studien, sondern Anwendungsbeobachtungen oder Beobachtungen im weitesten Sinne gibt, die, denke ich, nicht einfach beiseitegeschoben werden können, weil sie den Kriterien nicht entsprechen. Gerade bei Methionin, weil es eben so ein „altes“ Präparat ist, gibt es eine Fülle von Daten, die man sicherlich alle, wenn man im Detail guckt, angreifen kann, sodass man zu dem Entschluss kommen muss, wie Sie es auch gemacht haben, dass die hinten herausfallen.

Moderatorin Beate Wieseler: Vielleicht kann ich noch einen Punkt anbringen. Sie haben ja das Problem angesprochen, dass es sich primär um alte Studien handelt. Ich glaube aber nicht, dass das das eigentliche Problem ist. Das eigentliche Problem ist, dass die Daten von dem Design der Studien her nicht geeignet sind, den kausalen Zusammenhang zwischen dem Medikament und dem Therapieerfolg zu klären. Da können wir im Grunde genommen auch keine Rücksicht darauf nehmen, dass diese Studien älter sind oder dass das Präparat älter ist. Diese Studien sind einfach grundsätzlich nicht geeignet, unsere Fragestellung zu klären. Das

bewegt sich noch nicht einmal ausschließlich auf dem Niveau der Qualität der einzelnen Studie, sondern im Grunde genommen noch einen Level tiefer. Schon das grundsätzliche Studiendesign ist nicht geeignet, die Frage, die wir haben, zu beantworten. Das ist das Problem.

Monica Lange: Aber das heißt ja dann nicht, dass die Wirkung von Methionin abzuspochen ist, weil sie da nicht reinfitten.

Volker Vervölgyi: Das sagt unser Fazit ja in dem Sinne auch nicht. Wir sagen ja: Es gibt keinen Beleg dafür, dass es einen Nutzen gibt.

Monica Lange: Keinen Nutzen oder keinen Schaden.

Volker Vervölgyi: Genau. Da kann eine ganze Bandbreite hinter stecken. Es kann sein, dass es wirklich keinen Nutzen hat oder dass es einen Nutzen hat, aber die Informationen nicht ausreichen. Es ist nicht so, dass wir sagen, es gibt einen Beleg dafür, dass es nicht nutzt. Das wollen wir gar nicht sagen. Das geht einfach aus den Informationen nicht hervor.

Monica Lange: Aber was ist die Konsequenz daraus?

Moderatorin Beate Wieseler: Die Frage ist, wer in der Pflicht ist, nachzuweisen, dass ein Präparat einen Nutzen oder auch keinen Nutzen hat. Da ist eigentlich das Sozialgesetzbuch ganz eindeutig. Es muss einen Beleg für einen Nutzen vorliegen. Und dieser Beleg ist vom Hersteller zu erbringen. Es ist nicht unsere Aufgabe, nachzuweisen, dass es keinen Nutzen gibt. Die Beweispflicht liegt also auf der Seite dessen, der diesen Nutzen behauptet.

Monica Lange: Jetzt sind wir schon auf der politischen Ebene. Noch eine weitere Diskussion: Darum denke ich – das ist wahrscheinlich wieder der Punkt 2 –, dass die Originatorenstudien so wichtig sind. Ich kenne sie ja selbst auch nicht. Ich verstehe nicht, warum die nicht vorliegen. Sie haben das angefragt. Die sind nicht gekommen. Gibt es andere Möglichkeiten, an diese vermeintlichen Daten zu kommen? Möglicherweise steckt es ja da drin, alte vielleicht auch, die auch Ihren Kriterien nicht entsprechen.

Moderatorin Beate Wieseler: Das wäre schon der Tagesordnungspunkt 2. Ist denn der Tagesordnungspunkt 1 zu unserer Zufriedenheit diskutiert oder sind von unserer Seite noch Fragen offen geblieben?

Volker Vervölgyi: Nein, aus unserer Sicht sind zum Tagesordnungspunkt 1 keine Fragen mehr offen.

Moderatorin Beate Wieseler: Wir kommen dann zu

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Aussagekraft der Nutzenbewertung

Vielleicht eine kurze Einführung zu diesem Tagesordnungspunkt.

Volker Vervölgyi: Sie haben ja schon angesprochen, dass einige der Firmen entweder nicht geantwortet oder die Daten nicht übermittelt haben, im Speziellen die Firma Teva. Die hat ja eine Vereinbarung zur vollständigen Informationsübermittlung mit dem IQWiG abgeschlossen, aber halt die Daten, die vollständige Liste der zur Verfügung stehenden Studien nicht übersandt. In Ihrer Stellungnahme sagen Sie halt, dass aufgrund dessen eine vollständige Nutzenbewertung nicht möglich wäre. Daher unsere Fragen an Sie erstens was Sie unter dem Begriff „vollständige Nutzenbewertung“ verstehen und zweitens welche Konsequenzen aus Ihrer Sicht für die Nutzenbewertung daraus resultieren, dass die Firma die Daten nicht übermittelt hat.

Monica Lange: „Vollständig“ bezieht sich darauf, dass Sie alles an Literatur angeschaut und durchgeschaut haben, aber dass die Daten, die Studien, die zu einer Zulassung geführt haben, nicht daliegen zur Bewertung. Das meine ich mit „vollständig“ bzw. „unvollständig“. Wenn es eine vollständige Nutzenbewertung ist, also es werden diese Studien noch mit eingeschlossen, dann – Sie sagen natürlich „Nutzen“, weil das haben Sie ja so in Ihrem Bericht nicht gesagt – würde eine Nutzen- bzw. Schadenbewertung ausstehen. Es ist eine Spekulation. Ich denke eben, die Studien, die zur Zulassung geführt haben, müssen ja Daten enthalten, die zeigen, dass Methionin einen Nutzen hat. Das meine ich damit. Es sind nicht alle Daten auf dem Tisch, um eine abschließende Bewertung von Methionin in diesem Fall abzugeben.

Volker Vervölgyi: Das ist wahr. Es sind wahrscheinlich nicht alle Daten da, zumal auch zu sagen ist, dass dadurch, dass es Zulassungsstudien gibt, erst mal nur die Wirksamkeit nachgewiesen war und nicht der Nutzen. Das können ja mitunter zwei verschiedene Dinge sein. Wir haben es ja auch im Vorbericht angesprochen, dass wir gerne die Übermittlung der Daten gehabt hätten und gerne auf Grundlage der vollständigen Daten eine Bewertung durchgeführt hätten. Es war uns aber leider nicht möglich. Wir sind dann halt sozusagen gezwungen, auf Grundlage der vorliegenden Informationen zu handeln. Wir haben keine gesetzliche, rechtliche Handhabe, die Firmen zu zwingen, uns Daten zu übermitteln. Von daher müssen wir halt auf Grundlage der vorliegenden Daten operieren und handeln und auf Grundlage dessen eine Bewertung abgeben.

Monica Lange: Aber dann bleibt immer wieder ein Fragezeichen, weil man es abschließend doch nicht sagen kann.

Volker Vervölgyi: Ja, diese Aussage, die im Fazit steht, ist tatsächlich eigentlich mit einem großen Fragezeichen zu versehen, denn man weiß einfach nicht, was dahintersteckt. Wenn man jetzt einen Beleg für einen Nutzen hätte, dann wäre es klar. Dann haben wir einen Beleg für Nutzen und sind fertig. Auch wenn wir einen Beleg für keinen Nutzen hätten, wäre es

genauso. Diese Aussage, die wir haben, liegt genau dazwischen. Man weiß es einfach nicht, in welche Richtung es gehen kann. Es kann in beide Extreme ausschlagen. Das können wir halt leider nicht abschätzen.

Moderatorin Beate Wieseler: Wir haben ja einige Bemühungen unternommen, an diese Daten heranzukommen. Wir haben den Hersteller mehrfach angesprochen und um diese Daten gebeten. Wir sind auch an die Autoren der Studie, die ja immerhin publiziert ist, herangetreten, um zusätzliche Informationen zu erhalten. Das ist ja auch im Bericht beschrieben. Auch da konnten wir die notwendigen Informationen nicht erhalten. Wie Herr Vervölgyi ganz richtig sagt, gibt es keine rechtliche Grundlage für uns, Daten einzufordern. Wir halten es für bedauerlich und hoffen, dass es in Zukunft diese Möglichkeiten gibt. Aber im Moment ist der Stand der Dinge so, wie er ist.

Bevor ein falscher Eindruck entsteht, möchte ich doch sagen, dass die Aussage, es gibt keinen Beleg für einen Nutzen, natürlich eine richtige und auf Basis der verfügbaren Daten abschließende Aussage ist. Wenn es weitere Studien gäbe, müsste, könnte man diese Aussage gegebenenfalls revidieren, abhängig davon, was diese Daten zeigen. Aber im Moment ist auf der Basis der vorhandenen Informationen die Aussage, es gibt keinen Beleg für einen Nutzen ...

Monica Lange: Beziehungsweise Schaden.

Moderatorin Beate Wieseler: ... oder Schaden – diese Aussage ist aus unserer Sicht abschließend richtig.

Monica Lange: Dazu kann ich nichts sagen. Interessant wäre zu wissen, was die Konsequenz daraus ist.

Moderatorin Beate Wieseler: Das wird dann im Gemeinsamen Bundesausschuss diskutiert, was die Konsequenz aus dieser Situation ist. Aber das ist ja auch eine Situation, die nicht zum ersten Mal auftritt, dass wir nicht die vollständige Information zu einer Intervention haben. Das liegt, wie gesagt, daran, dass es keine gesetzliche Verpflichtung gibt, uns diese Daten zur Verfügung zu stellen, oder generell auch keine Verpflichtung von Studiensponsoren, alle Ergebnisse öffentlich zugänglich zu machen.

Dann ist dieser Tagesordnungspunkt 2 abschließend diskutiert. Oder haben Sie noch Ergänzungen, Frau Lange?

Monica Lange: Nein.

Moderatorin Beate Wieseler: Dann kommen wir zum

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes

Möchten Sie unter diesem Tagesordnungspunkt noch etwas ansprechen?

Monica Lange: Wir haben ja noch zwei Punkte aufgeführt. Wir sind noch mal über die Indikation neurogene Blasenstörung weiter hinausgegangen. Das haben Sie ja auch genannt, die drei Indikationen, die letztendlich zur Therapie der neurogenen Blasenstörung beitragen. Die müssen ja nicht unbedingt bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen vorliegen, Metaphylaxe bei Steinpatienten zum Beispiel. Ein Bakterienwachstum allgemein, das verhindert werden soll, und ein Optimum bei einer Antibiotikagabe, das muss ja nicht unbedingt bei einer neurogenen Blase stattfinden.

Moderatorin Beate Wieseler: Sie meinen, das kann auch in anderen Indikationen eine Rolle spielen?

Monica Lange: Ja, das kann separat von einer neurogenen Blase eine Rolle spielen. Das ist jetzt gar nicht beachtet worden in Ihrem Bericht?

Moderatorin Beate Wieseler: Andere Indikationen waren nicht Gegenstand des Auftrags. Der G-BA hat uns explizit beauftragt, L-Methionin bei neurogenen Blasenstörungen zu bewerten.

Monica Lange: O. k.

Eine andere Sache, die wir aus dem Marketing herausgenommen haben: Wie sieht tatsächlich der Markt aus? Können so viele Patienten tatsächlich irren, die doch einen Nutzen für sich sehen, denn sonst würden sie es ja nicht nehmen? Das haben wir noch mal aufgeführt, dass dieser Markt eigentlich stabil ist und dass vielleicht nicht unbedingt die Daten das zeigen, weil sie nicht den Kriterien entsprechen, aber die Patienten das nehmen. Die nehmen es über Jahre, gerade wenn es bettlägerige Patienten sind, wo der Katheter inkrustieren kann. Das war einfach ein weiteres Argument, um zu zeigen: Können wirklich so viele Patienten irren, dass es doch einen Nutzen gibt?

Volker Vervölgyi: Auch da muss man fragen: Ist es kausal begründet? Da können wir wieder den Umkehrschluss zum ersten Tagesordnungspunkt machen. Da sind wir wieder an der gleichen Stelle angelangt. Man kann nicht sagen, weil der Markt stabil ist, die Patienten es über lange Zeit nehmen, dass den Patienten das was nutzt. Diese Schlussfolgerung kann man meines Erachtens daraus nicht ziehen.

Monica Lange: Das würden Sie nicht gelten lassen?

Volker Vervölgyi: Nein.

Moderatorin Beate Wieseler: Wir können aus diesen Daten keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Therapie und dem Nutzen feststellen.

Monica Lange: Das ist logisch. Man braucht - dafür sind wir Wissenschaftler genug - eine belastbare Studie für solche Aussagen. Das sind alles Hilfskrücken, die unserer Meinung nach aber zu dem Ziel führen, ein Nutzen von Methionin ist nachweisbar, nicht so offenbar mit einer Studie, was wünschenswert wäre, aber mit vielen kleinen anderen Schritten.

Moderatorin Beate Wieseler: Da möchte ich infrage stellen, warum ein Nutzen nicht einfach in einer Studie nachweisbar sein soll. Das Präparat ist jetzt so lange auf dem Markt. Wir haben nach diesen vielen Jahren Behandlung von Patienten eine einzige Studie identifiziert. Diese Studie hat, ich glaube, insgesamt 90 Patienten. Das ist natürlich eine ausgesprochen dünne Evidenzlage. Ich meine, es würde dem nichts im Wege stehen, die Situation im Interesse der Patienten abschließend zu klären mit einer neuen Studie. Das müsste ja keine große und sehr lange dauernde und umfangreiche Studie sein. Das ist ja wirklich überschaubar, die Patientenzahl und die Behandlungsdauer, die Sie bräuchten, wenn Sie von einem Effekt ausgehen, um diesen Effekt im Interesse der Patienten sicher nachzuweisen. Wenn Studien in so einem Feld mit relativ geringem Aufwand durchzuführen sind, um zu einer sicheren Entscheidung zum Stellenwert dieses Medikaments zu kommen, ist es nicht gerechtfertigt, auf Daten zurückzugreifen und daraus einen Nutzen abzuleiten, der sich schon aus grundsätzlichen Erwägungen aus diesen Daten nicht ableiten lässt. Ich denke, da wäre es im Interesse der Patienten, diese Frage mit einer Studie, sehr überschaubarer Umfang und überschaubare Dauer, zu klären.

Monica Lange: Da haben Sie sicherlich recht. Ich würde es auch befürworten, so eine Studie durchzuführen. Aber so einfach ist es dann doch nicht. Gerade für kleinere Firmen ist eine Studie nur mit einem hohen finanziellen Aufwand verbunden. Das ist nicht so einfach. Die formalen Sachen wie Ethikkommission, BfArM, EudraCT-Nummer usw. sind kein Thema. Aber der finanzielle Aufwand ist schon hoch, gerade für eine Firma, wo ich jetzt her komme, also für eine mittelständische Firma.

Moderatorin Beate Wieseler: Dann ist halt zwischen dem finanziellen Aufwand, den diese Studie bedeutet, und dem Interesse der Patienten an einer Klärung dieser Frage abzuwägen.

Gibt es weitere Punkte unter „Verschiedenes“?

Monica Lange: Von meiner Seite aus nicht.

Moderatorin Beate Wieseler: Von unserer Seite?

Volker Vervölgyi: Von unserer Seite auch nicht.

Moderatorin Beate Wieseler: Wunderbar. Dann haben wir unsere Fragen schon geklärt. Ich bedanke mich vielmals, dass Sie trotz der widrigen Umstände heute zu uns gekommen sind,

um mit uns zu diskutieren. Ich wünsche Ihnen, dass Sie jetzt schnell und gut wieder zurückkommen.

Monica Lange: Vielen Dank für das nette Gespräch. Es war für mich das erste Mal. Es war eine nette Atmosphäre.

Moderatorin Beate Wieseler: Danke schön.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen | 2 |
| A 1.1 Apogepha Arzneimittel GmbH | 2 |

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Apogepha Arzneimittel GmbH

Autoren:

Liebig, Steffi

Neugebauer, Jens, Dr.

Adresse:

Dr. Jens Neugebauer

Apogepha Arzneimittel GmbH

Kyffhäuserstraße 27

01309 Dresden

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht

1. **Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**
nicht zutreffend
2. **Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**
nicht zutreffend
3. **Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

Der evidenzbasierte therapeutische Stellenwert von Methionin in der risikoadaptierten harnsteinspezifischen Metaphylaxe ist gemäß der aktuellen S2-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis“ vom Arbeitskreis „Harnsteine“ der Akademie der Deutschen Urologen dokumentiert.

Gschwend, J. S2-Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis. Urologe 2009, 48:1084-12093

Straub M. Hautmann R.E. Evidenzbasierte Pharmakologische Harnsteinmetaphylaxe. Urologe 2006, 45:1399-1405

Neben dem therapeutischen Nutzen ist auch der ökonomische Nutzen einer steinspezifischen Metaphylaxe mit Methionin zu betrachten. Das Potential für eine effektive Kostenersparnis durch rationelle Harnsteindiagnostik und Metaphylaxe wird mit 178 Mio € p.a. für Deutschland beziffert.
Strohmaier W.L. Ökonomische Aspekte der evidenzbasierten Harnsteinmetaphylaxe. Urologe 2006, 45:1406-1409

Die nachgewiesene Wirksamkeit ist für jedes Arzneimittel Voraussetzung zur Erteilung der Zulassung. Insofern sind auch diese Daten als Grundlage des therapeutischen Nutzens zu werten.

4. **Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

4.1.

Aufgrund der vom IQWiG angewandten Methodik der Studienauswahl ist davon auszugehen, dass zahlreichen Daten, die einen Beleg für den therapeutischen Nutzen von Methionin liefern, in der Bewertung unberücksichtigt blieben, da das Studiendesign nicht den neuesten Kriterien des IQWiG entspricht.

Folgende Beispiele publizierter klinischer Nutzenbeschreibungen sollen dies verdeutlichen:

Stöhrer M. Die urologische Behandlung des Querschnittgelähmten mit L-Methionin. Therapiewoche 34, 46 (1984)

Stöhrer M. 10 Jahre Acimethin in der urologischen Behandlung Querschnittgelähmter. Info-Dienst Nephrologie Vol. 2 Heft 1 (1987)

4.2.

Gemäß Vorbericht A04-02 Punkt 5.1.5 konnten wesentliche Daten zur Beurteilung von Methionin nicht herangezogen werden, da Hersteller entsprechende Studiendaten nicht zur Verfügung gestellt haben (z.B. GRY/Teva). Eine vollständige Nutzenbewertung der Substanz erscheint aus diesem Grund fraglich.

4.3.

Die Bewertung von Methionin in der vom IQWiG untersuchten Indikation „neurogene Blasenstörung“ entspricht nicht dem vollständigen Indikationsspektrum der Substanz.

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Methionin sollte alle relevanten Indikationen einschließen.

4.4.

Der therapeutische Nutzen für den Patienten hängt allerdings nicht ausschließlich von der Übereinstimmung mit den Anforderungen an das Studiendesign ab. Es ist deshalb davon auszugehen, dass der therapeutische Nutzen von Methionin auch durch die jahrzehntelange Patientenanzahl gesichert ist (Absatz Methionin = 420.000 Packungen p.a. in D, Absatzentwicklung vs. Vorjahr stabil; Quelle DPM 1/2010)