

Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan

Auftrag A05-05A
Version 1.0
Stand: 31.10.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema: Nutzenbewertung von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-05A

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburg Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Die vorliegende Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-05A. Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

1	Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	3
2	Würdigung der Stellungnahmen.....	3
2.1	Nutzenbewertung der Glitazone anhand des zurzeit gültigen Zulassungsstatus (Ein- und Ausschlusskriterien)	3
2.1.1	Anwendbarkeit von Studienergebnissen (Metforminunverträglichkeit).....	6
2.2	Berücksichtigung von Surrogatparametern (Mikroalbuminurie, Intima-Media-Dicke).....	8
2.3	Berücksichtigung von Studien mit einer Studiendauer < 24 Wochen.....	10
2.4	Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien	11
3	Referenzen.....	13
4	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	18
5	Dokumentation der Stellungnahmen.....	21
5.1	Stellungnahmen von Fachgesellschaften und Firmen.....	21
5.1.1	Deutsche Diabetes Gesellschaft	21
5.1.2	GlaxoSmithKline.....	22
5.1.3	Takeda	23
6	Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	24
7	Nicht publizierte Dokumente, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht wurden.....	74
7.1	Takeda	74
7.2	GSK.....	75

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 20.05.2005 wurde der Berichtsplan „A05-05A: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ in der Version 1.0 veröffentlicht. Zu diesem Berichtsplan und drei nachfolgenden Amendments (Amendment 1 vom 04.08.2005; Amendment 2 vom 04.10.2006; Amendment 3 vom 10.03.2007) konnten bis zum 12.04.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen frist- und formgerecht abgegeben.

Aufgrund der Stellungnahmen wurde der Berichtsplan (Version 2.0) erstellt.

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider Argumente für die Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden darüber hinaus auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut usw., angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

2.1 Nutzenbewertung der Glitazone anhand des zurzeit gültigen Zulassungsstatus (Ein- und Ausschlusskriterien)

In den Stellungnahmen wurde kritisiert, dass die Nutzenbewertung der Glitazone anhand des zurzeit gültigen Zulassungsstatus durchgeführt wird und somit viele Studien für eine Bewertung unberücksichtigt bleiben. Nach § 35b des SGB 5 führt das IQWiG eine Nutzenbewertung im Rahmen der Zulassung durch. Der erstellte Bericht dient dabei primär als Empfehlung an den G-BA für Richtlinienentscheidungen im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs eines Arzneimittels. Entsprechend wird der zurzeit gültige Zulassungsstatus der Glitazone als Einschlusskriterium für Studien angewendet. Es ist nicht Aufgabe des Berichtes, einen möglichen generellen Nutzen einer Therapie, also auch außerhalb des Zulassungsstatus, darzustellen. Für eine Bewertung außerhalb des Zulassungsstatus beruft das Bundesministerium für Gesundheit entsprechende Expertengruppen (§ 35b Abs. 3). Der Zulassungsstatus reflektiert die zurzeit für die Glitazone gültige Indikationsstellung unter Berücksichtigung möglicher Sicherheitsbedenken der Zulassungsbehörden. Eine Nutzenbewertung in diesem Rahmen erscheint sinnvoll, da die Bewertung eine Grundlage schaffen soll, um zu entscheiden, ob für die im Rahmen der Zulassung mit Glitazonen behandelten Patienten ein Nutzen bzw. Schaden in der Behandlung besteht.

Die Glitazone sind keine „first-line“-Therapie, sondern sollen entsprechend der Zulassung u. a. bei Patienten eingesetzt werden, deren Blutzucker mit Metformin oder Sulfonylharnstoff allein nicht ausreichend eingestellt werden kann. Ein Einschluss von Studien außerhalb des Zulassungsstatus würde bedeuten, einen möglichen Nutzen / Schaden zu proklamieren, der für

den innerhalb der Zulassung behandelten Patienten u. U. gar nicht relevant ist (z. B. bei Einschluss von Studien mit Patienten mit der Kontraindikation Herzinsuffizienz).

Tatsächlich führt die Orientierung der Ein- / Ausschlusskriterien für Studien am Zulassungsstatus dazu, dass zahlreiche Studien nicht berücksichtigt werden können, so z. B. Studien, in denen Patienten ohne Metforminkontraindikation oder Metforminunverträglichkeit in der Monotherapie mit einem Glitazon behandelt wurden. Von einem der Stellungnehmenden wurde hierzu angeführt, dass es keinen Grund gibt, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten anzuzweifeln, die eine Metforminkontraindikation oder Metforminunverträglichkeit aufweisen (siehe dazu 2.1.1.). Sollte eine Monotherapie in der Zukunft zugelassen werden, da entsprechende Studien zu einer Veränderung des Zulassungsstatus geführt haben, erfolgt nach § 35b SGB 5 eine Überprüfung und Anpassung des Berichtes. Aktuelle Änderungen des Zulassungsstatus wurden auch schon im Rahmen der Berichtsplanerstellung berücksichtigt (siehe Amendment 3 vom 10.03.2007). Diese Änderungen führten entsprechend bei der Studiauswahl zum Einschluss weiterer Studien, die bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Hierzu gehört auch die PROactive-Studie [1], die von einem der Stellungnehmenden als relevant bezeichnet wurde.

Um den G-BA als Auftraggeber und weitere Leser des Berichtes zur Nutzenbewertung über Studien zu informieren, die aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, da sie nicht die Kriterien des Zulassungsstatus erfüllen (alle anderen Kriterien sind erfüllt), erfolgt eine gesonderte Darstellung der Ergebnisse dieser Studien im Rahmen der Berichtserstellung (siehe Amendment 3 vom 10.03.2007). Für den Stellenwert der Studien, die Behandlungen außerhalb der Zulassung untersuchen, in der Nutzenbewertung ist von Bedeutung, inwieweit die Ergebnisse dieser Studien auf Patienten, die gemäß Zulassung behandelt werden, anwendbar sind. Abb. 1 stellt die Klassifizierung von Studien in der Nutzenbewertung dar.

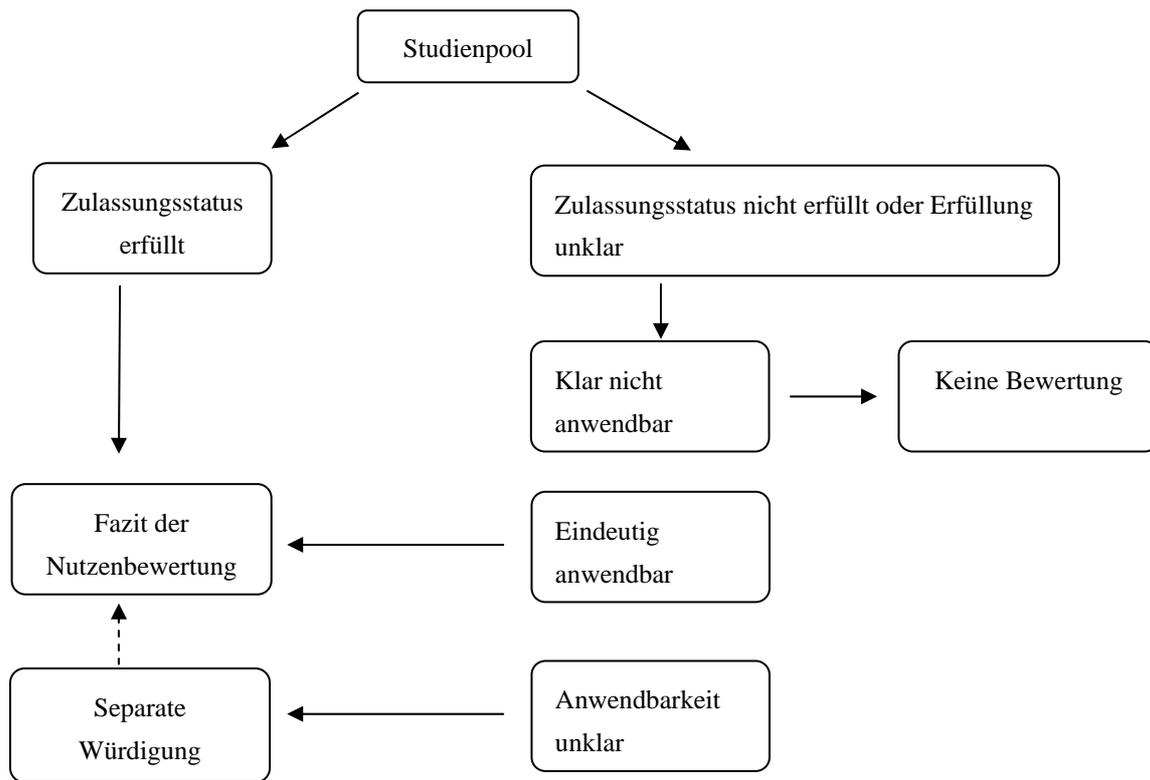


Abb. 1 Überprüfung der Studien hinsichtlich Zulassungsstatus und Anwendbarkeit der Ergebnisse (Erläuterung siehe Text)

Anhand der jeweiligen Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten sowie der in den Studien durchgeführten Behandlung wird überprüft, ob die Behandlung in den Studien im Rahmen der Zulassung erfolgt (ob der Zulassungsstatus erfüllt ist). Es gibt drei Möglichkeiten: Der Zulassungsstatus ist erfüllt, nicht erfüllt oder es ist unklar, ob der Zulassungsstatus erfüllt ist (unzureichende Angaben bei den Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten). Für Studien, die nicht innerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden oder für die es unklar ist, ob sie innerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden, wird nun überprüft, ob die Ergebnisse A.) auf Patienten, die gemäß Zulassung behandelt werden, anwendbar sind (die Ergebnisse fließen in das Fazit der Nutzenbewertung ein), B.) eine Anwendbarkeit unklar ist (die Ergebnisse werden unabhängig vom Fazit zusätzlich gewürdigt) oder C.) die Ergebnisse nicht anwendbar sind (keine Bewertung).

Als „nicht anwendbar“ sind die Ergebnisse aus Studien anzusehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlt und wenn plausible Gründe gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprechen. Als in der Regel nicht anwendbar werden Studienergebnisse bspw. dann angesehen, wenn die behandelte Altersgruppe außerhalb der Zulassung liegt, nicht zugelassene Kombinationen mit einem anderen Wirkstoff angewendet werden oder Studien bei Patienten mit einer Kontraindikation gegen die untersuchte Intervention durchgeführt werden. Die

Ergebnisse dieser Studien werden im Bericht nicht dargestellt, da sie zur Bewertung des Arzneimittels nicht herangezogen werden können.

Als „unklar anwendbar“ sind die Ergebnisse aus Studien anzusehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlt und keine plausiblen Gründe vorhanden sind, die gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprechen. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Bericht ergänzend dargestellt, fließen jedoch nicht primär in die Nutzenbewertung ein. Die Anwendbarkeit der Studienergebnisse ist in der Regel unklar, wenn das Medikament als First-Line-Therapie eingesetzt wird und die Zulassung sich auf eine Second-Line-Therapie bezieht (z. B. Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit). Dieses betrifft z. B. die Behandlung von Patienten in der Monotherapie mit einem Glitazon, auch wenn keine Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation besteht, wie in der ADOPT-Studie [2]. Bei der Würdigung der Studien, deren Anwendbarkeit auf Patienten, die im Rahmen des Zulassungsstatus behandelt werden, unklar ist, werden nur vollständig publizierte Studien berücksichtigt, die durch Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern ergänzt werden können. Für nicht publizierte Studien, für die Studienberichte bzw. Studienregisterberichte vorliegen, werden nur die wichtigsten Studiencharakteristika tabellarisch gelistet. Berücksichtigt werden in beiden Fällen aber nur Studien, für die wesentliche Informationen über patientenrelevante Endpunkte vorliegen. Allgemein werden nur Studien dargestellt, die ein Glitazon mit einer aktiven Kontrollmedikation vergleichen. Eine Ausnahme sind Placebostudien, die über zusätzliche patientenrelevante Endpunkte berichten, die in den aktiven Vergleichsstudien nicht bewertet werden.

Als „anwendbar“ sind die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann anzusehen, wenn nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal des bestimmungsgemäßen Gebrauchs (z. B. geforderte Vorbehandlung) beeinflusst werden. Die Gleichwertigkeit der Effekte ist mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen. Diese Untersuchungen müssen auf den Nachweis der Gleichwertigkeit des Effekts zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Merkmal ausgerichtet sein, ggf. unter Hinzuziehung eines Interaktionstests [3].

2.1.1 Anwendbarkeit von Studienergebnissen (Metforminunverträglichkeit)

Zur Frage der Anwendbarkeit von Ergebnissen aus Studien mit Patienten ohne Metforminunverträglichkeit auf Patienten mit Metforminunverträglichkeit wurden die in Abschnitt 7 angeführten Dokumente eingereicht.

Von der Firma Takeda wurden Studien eingereicht, in denen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff und Pioglitazon durchgeführt wurde und eine gesonderte Auswertung der Patienten mit möglicher Metforminunverträglichkeit erfolgte. Eine Metforminunverträglichkeit einer Subgruppe von Patienten wurde postuliert, da die eingeschlossenen Patienten vor Beginn der Studien unter Sulfonylharnstoff, Metformin,

Acarbose oder einer Kombination aus Sulfonylharnstoff und Metformin gastrointestinale Unverträglichkeiten zeigten. Die Autoren dieser Analyse weisen selbst darauf hin, dass eine definitive Information zur Metforminunverträglichkeit für diese Patienten nicht möglich ist. In dieser Analyse beschränkt sich die Auswertung auf den HbA1c, über patientenrelevante Endpunkte oder Daten zum Sicherheitsprofil wurde nicht berichtet. Zusätzlich wurde die Subgruppe der Patienten mit angenommener Metforminunverträglichkeit nur der Gesamtpopulation gegenübergestellt. Ein Vergleich der Therapieergebnisse zwischen Patienten mit und ohne Metforminunverträglichkeit wurde nicht durchgeführt. Zusammenfassend belegen die von der Firma Takeda eingereichten Unterlagen nicht, dass die Ergebnisse bei Patienten ohne Metforminunverträglichkeit auf solche mit Metforminunverträglichkeit anwendbar sind. Dies ist bedingt durch die unzureichende Abgrenzung dieser Patientengruppen in den vorgelegten Studien, die nicht auf die Fragestellung der Anwendbarkeit ausgerichtete Auswertungsstrategie sowie die unvollständige, auf Wirksamkeitsdaten beschränkte Auswertung.

GlaxoSmithKline hat Studien eingereicht, in denen Metformin in Kombination mit Rosiglitazon mit einer Metformin-Monotherapie verglichen wurde. Eine Separierung der Patienten in die Subgruppen mit und ohne Metforminunverträglichkeit erfolgte auf der Basis gastrointestinaler Ereignisse in der Studie (leichte Unverträglichkeiten, die nicht zum Abbruch der Medikation führten). In dieser Auswertung wurde ein Vergleich der HbA1c-Veränderungen bzw. des Sicherheitsprofils zwischen den Gruppen mit und ohne gastrointestinale Ereignisse durchgeführt. Diese Daten sind nicht geeignet zu überprüfen, ob bei Patienten mit und ohne Metforminunverträglichkeit unterschiedliche Therapieeffekte unter Glitazonen auftreten, da die Patienten in diesen Studien Metformin erhalten haben. Es bleibt deshalb unklar, inwieweit die Effekte in den Subgruppen durch Metformin beeinflusst wurden.

Zusammenfassend werden die eingereichten Post-hoc-Analysen als nicht geeignet bewertet, um die Frage der Anwendbarkeit von Ergebnissen bei Personen ohne Metforminunverträglichkeit auf Patienten mit Metforminunverträglichkeit hinsichtlich eines potenziellen Nutzens oder Schadens zu belegen. Dies steht nicht im Widerspruch dazu, dass die von GSK bzw. Takeda vorgelegten Daten von der EMEA berücksichtigt wurden [4,5]. Die EMEA hat mit diesen Daten eine andere Fragestellung beantwortet. Ergänzend sollten die Unterlagen belegen, dass die Anwendung von Rosiglitazon bzw. Pioglitazon besonders geeignet ist in der Kombination mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die gastrointestinale Intoleranzen gegenüber Metformin zeigen oder bei denen Metformin kontraindiziert ist.

Zusätzlich wurden fünf epidemiologische Studien eingereicht, die eine Anwendbarkeit der Ergebnisse belegen sollen [6-10]. Es handelte sich hier um Studien, die zeigen, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes, die ein Krankenhaus aufsuchen, zum großen Teil Kontraindikationen (bis zu 94 %) gegen Metformin aufweisen. Diese Untersuchungen sind für die Frage der

Anwendbarkeit von Ergebnissen von Patienten, die Metformin vertragen, auf Patienten, die Metformin nicht vertragen, irrelevant.

2.2 Berücksichtigung von Surrogatparametern (Mikroalbuminurie, Intima-Media-Dicke)

In einer Stellungnahme wurde gefordert, auch Surrogatparameter (Mikroalbuminurie, Intima-Media-Dicke) in die Nutzenbewertung der Glitazone einzubeziehen. Im Methodenpapier des IQWiG [11] findet sich dazu der folgende Hinweis: „Surrogatendpunkte werden in der medizinischen Forschung häufig als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte verwendet, meist um Aussagen über den patientenrelevanten Nutzen früher und einfacher zu erhalten [12-14]. Die meisten Surrogatendpunkte sind jedoch in dieser Hinsicht nicht verlässlich und können bei der Nutzenbewertung irreführend sein [15,16]. Surrogatendpunkte werden daher im Rahmen der Nutzenbewertung des Institutes in der Regel nicht als Beleg für den Nutzen einer Intervention herangezogen, es sei denn, eindeutige Belege aus Interventionsstudien für einen plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts sind vorhanden. Ein gleichgerichteter Zusammenhang bedeutet, dass eine positive oder negative Veränderung des Surrogates mit einer Veränderung des patientenrelevanten Endpunktes konsistent in immer derselben Art und Weise einhergeht. Die Validität eines Surrogates wird als nicht belegt betrachtet, wenn keine aussagekräftigen Studien zur Modifikation dieses Surrogates in Verbindung mit einer Beschreibung des entsprechenden patientenrelevanten Endpunktes vorliegen. Darüber hinaus wird ein Surrogat als nicht valide betrachtet, wenn in wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt wurde, dass eine Intervention

1. einen Einfluss auf den Surrogatendpunkt hatte, nicht jedoch auf den patientenrelevanten Endpunkt, oder
2. einen Einfluss auf den patientenrelevanten Endpunkt hatte, nicht jedoch auf den Surrogatendpunkt, oder
3. inkonsistente Effekte beim Surrogat- und patientenrelevanten Endpunkt erzeugt.

Surrogatendpunkte von unklarer oder umstrittener Validität können zwar in den Berichten des Institutes dargestellt werden. Derartige Endpunkte sind aber nicht als Belege für den Nachweis des Nutzens einer Intervention geeignet.“

Die Mikroalbuminurie stellt in diesem Kontext keinen validen Surrogatendpunkt dar. Von dem Stellungnehmenden wurden keine Belege aus einer systematischen Literaturrecherche eingereicht, die zeigen, dass die Mikroalbuminurie einen validen Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte (z. B. Notwendigkeit einer Dialyse oder Nierentransplantation) darstellt. Hierfür bedarf es Interventionsstudien, die einen plausiblen, starken, konsistenten

und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Änderung der Mikroalbuminurie und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts zeigen (z. B. eine Reduktion der Dialysehäufigkeit).

Die mit der Stellungnahme eingereichten Belege weisen darauf hin, dass die Mikroalbuminurie als diagnostischer Biomarker für das metabolische Syndrom [17-19] oder Risikomarker bzw. prognostischer Biomarker eingesetzt werden kann, der z. B. bei erhöhten Werten ein mögliches Risiko eines Patienten für die Entwicklung einer Nephropathie oder kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität aufzeigt [19-23]. Aus den Angaben über das Risiko der Entwicklung einer Nephropathie oder das Risiko einer kardiovaskulären Mortalität und Morbidität lässt sich aber nicht bestimmen, ob die Mikroalbuminurie als ein Surrogat für einen klinischen Endpunkt angewendet werden kann. Dieser Unterschied zwischen einem Biomarker, der als Surrogat für einen Endpunkt eingesetzt werden kann, und einem Biomarker, der das Risiko einer Erkrankung vorhersagen kann, ist von fundamentaler Bedeutung.

Auch die von den Stellungnehmenden beigefügte Studie, die den Einfluss einer Intervention mit ACE-Hemmern auf eine Proteinurie und die Serumkreatininkonzentration zeigt [24], liefert keinen Beleg, dass die Mikroalbuminurie als ein valider Surrogatparameter eingesetzt werden kann. Unter einer 5-jährigen Therapie mit Enalapril wurde eine signifikant reduzierte Proteinurie gegenüber Placebo gemessen, die mit einer signifikant verbesserten Kreatininkonzentration verbunden war. Von Bedeutung ist, dass in dieser klinischen Studie kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern nur die Serumkreatininkonzentration als Surrogat für die Nierenfunktion gemessen wurde. Um die Mikroalbuminurie als einen evaluierten Surrogatparameter in klinischen Studien zu verwenden, hätte eine Studie die Wirkung einer Intervention auf die Mikroalbuminurie und einen patientenrelevanten Endpunkt (z. B. Dialyse-notwendigkeit) zeigen müssen. Die Validität gegenüber einem anderen putativen Surrogat (Kreatininkonzentration) zu bestimmen ist nicht ausreichend. Dieses wird unterstützt durch den im Vergleich zu Ravid et al. [24] widersprüchlichen Befund, dass die Mikroalbuminurie nach 2-jähriger Behandlung mit einem Angiotensin-II-Antagonisten reduziert wird, dieses aber nicht mit einer verbesserten Nierenfunktion (gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate), sondern mit einer verschlechterten Nierenfunktion in Vergleich zu den Werten vor Studienbeginn verbunden war [25].

In diesem Zusammenhang ist es auch wichtig, den internationalen Stellenwert der Mikroalbuminurie klarzustellen. Im vom Stellungnehmenden beigefügten Cochrane-Review [26] wird die Mikroalbuminurie als ein Endpunkt erhoben. Hierbei wird die Auswahl der Endpunkte nicht explizit auf patientenrelevante Endpunkte eingeschränkt. Die Autoren finden für eine der eingeschlossenen Studien einen Vorteil von Metformin für die Mikroalbuminurie und schlussfolgern, dass Mikroalbuminurie im Rahmen von Studien als Endpunkt untersucht werden sollte. Dieses weist darauf hin, dass der Stellenwert der Mikroalbuminurie zurzeit unklar ist, da zu wenige klinische Daten zur Verfügung stehen. In einem vom NICE

verfassten HTA-Bericht [27] wird die Mikroalbuminurie nicht als Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung angewendet, sondern lediglich als ein Krankheitsstadium in einem Modell für ökonomische Analysen eingesetzt. In diesem Kontext entspricht die Nichtberücksichtigung der Mikroalbuminurie durch das IQWiG dem internationalen Standard. Auch die Anwendung der Mikroalbuminurie als Risiko-Biomarker in Leitlinien [28] steht damit nicht in Widerspruch, da ein Risiko-Biomarker keinen klinischen Endpunkt ersetzt, sondern das Risiko oder Voranschreiten einer Erkrankung vorhersagt.

Bei der Verwendung der Intima-Media-Dicke als Surrogatparameter ist zuerst abzuklären, welche Methode (z. B. CIMT, IVUS) im Rahmen einer klinischen Studie gegenüber einem patientenrelevanten Endpunkt evaluiert wurde und möglicherweise bei einer Nutzenbewertung der Glitazone von Bedeutung sein könnte. Bei Durchsicht der vorliegenden Studien zu Glitazonen durch das IQWiG wäre hier möglicherweise die Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT) als Surrogat für kardiovaskuläre Ereignisse von Bedeutung, wie sie im Rahmen der CHICAGO-Studie bei Typ-2-Diabetikern untersucht wurde [29]. In einer nicht systematisch erstellten Übersichtsarbeit von Crouse [30], die von einem der Stellungnehmenden eingereicht wurde, findet sich ein Hinweis, dass der Surrogatparameter CIMT im Rahmen von klinischen Studien gegenüber dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen untersucht wurde. In der zitierten Publikation wurde im Rahmen einer Meta-Analyse gezeigt, dass die CIMT-Progression als Surrogat für kardiovaskuläre Krankheitsendpunkte dienen könnte [31]. Die Autoren weisen allerdings explizit darauf hin, dass diese Aussage auf die Untersuchung von Statinen begrenzt ist, da für andere Medikamentenklassen keine Belege vorliegen. Diese Aussage wird unterstützt durch eine weitere vom IQWiG identifizierte Publikation [32]. Weiterhin liegen Studien vor, die zeigen, dass CIMT nicht als Surrogat bei Interventionen mit Lipid- und Blutdrucksenkern bei Patienten mit Typ-2-Diabetes geeignet ist. In der Cerivastatin-in-Diabetes(CERDIA)-Studie wurde unter Statinbehandlung eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, während CIMT nicht signifikant verändert wurde [33]. Auch in der SENDCAP-Studie wurde unter Therapie mit Bezafibrat kein Effekt auf die CIMT gemessen, während die Rate der kardiovaskulären Ereignisse reduziert wurde [34]. Entsprechend liegen keine Informationen vor, die eine Berücksichtigung der Intima-Media-Dicke als Surrogatendpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes rechtfertigen würde. Im Rahmen der Erörterung sind zu diesem Punkt keine neuen Belege angeführt worden.

2.3 Berücksichtigung von Studien mit einer Studiendauer < 24 Wochen

In einer Stellungnahme wurde das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen mit Verweis auf die Empfehlung der EMEA für die Durchführung von Studien im Bereich Typ-2-Diabetes [35] als nicht begründet angesehen. Vielmehr wurde auf Basis der EMEA Guideline eine Mindeststudiendauer von drei Monaten vorgeschlagen. Im Berichtsplan vom 20.05.2005 wird explizit das Ziel einer vergleichenden Nutzenbewertung

auf Grundlage einer langfristigen Behandlung mit Glitazonen formuliert. Eine Studiendauer von 12 Wochen wird von der EMEA für explorative Studien empfohlen und als ausreichend angesehen. Für konfirmatorische Studien empfiehlt die EMEA bei einem Vergleich der Intervention gegenüber einer Standardmedikation (Monotherapie) eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten (mit einer mindestens 16-wöchigen Erhaltungsperiode), wobei eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate wünschenswert ist, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen (gilt auch für Add-on-Therapien oder Kombinationen mit Insulin). Entsprechend dieser Empfehlung orientiert sich das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von sechs Monaten an der unteren Grenze der EMEA-Empfehlung zur Überprüfung der Wirksamkeit von Antidiabetika. Aus den Stellungnahmen zum Berichtsplan und der Erörterung ergaben sich keine neuen Hinweise, die eine Reduktion der Einschlussdauer für Studien auf drei Monate begründen.

2.4 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien

In einer Stellungnahme wurde der ausschließliche Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien in die Nutzenbewertung der Glitazone hinterfragt. Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCT) für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Durch die Randomisierung soll eine Gleichverteilung möglicher Risikofaktoren auf beide Gruppen gewährleistet werden, sodass, sofern in diesen Studien Unterschiede zwischen zwei Therapieoptionen beobachtet werden, diese nicht den Risikofaktoren, sondern in der Regel der entsprechenden Therapieoption zugeordnet werden können. Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in verschiedenen Evidenzhierarchien wider, in denen i. d. R. RCTs bzw. systematische Übersichten von RCTs für die Bewertung einer medizinischen Intervention mit dem höchsten Evidenzgrad versehen werden. Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es keinen internationalen Standard. Dies zeigt sich auch an dem vorliegenden Thema, der Bewertung der Glitazone. So werden beispielsweise in dem HTA-Bericht zur Nutzenbewertung der Glitazone der britischen Institution NICE [27] sowie der kanadischen Institution CCOHTA (jetzt CADTH) [36] ausschließlich RCTs für die Nutzenbewertung herangezogen. Dem gegenüber hat das US-amerikanische Institut AHRQ auch andere Studien als RCTs in die Nutzenbewertung einfließen lassen [37].

Als internationaler Standard kann aber angesehen werden, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird. In einer mit den Stellungnahmen eingereichten Übersicht über Kriterien, die in für das NICE-Institut erstellten HTA-Berichten angewandt wurden, zeigt sich dies deutlich [38]. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ausschließlich RCTs berücksichtigt, in besonderen Situationen (z. B. Third-Line-Therapie bei refraktärem Non-

Hodgkin-Lymphom) wurden auch andere Studienarten einbezogen. Der ausschließliche Einbezug von RCTs beschränkte sich dabei nicht nur auf „Effektivitätseindpunkte“, sondern galt auch für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit und sonstige Aspekte des Patientennutzens [38].

Als ein Argument gegen eine ausschließliche Betrachtung von RCTs führen die Stellungnehmenden an, dass bestimmte Endpunkte wie Lebensqualität, Verträglichkeit, Therapiezufriedenheit oder Compliance, die den Patientennutzen im Versorgungsalltag abbilden können, in RCTs fehlen oder nur formal auftauchen. Dazu ist anzumerken, dass unerwünschte Ereignisse und damit Aspekte der Verträglichkeit gemäß Good Clinical Practice in jeder Interventionsstudie und damit auch in jeder RCT erhoben werden müssen [39]. Auch die anderen Parameter können in RCTs untersucht werden. Die Tatsache, dass Lebensqualität, Therapiezufriedenheit oder Compliance bisher eher selten adäquat in RCTs untersucht wurden, rechtfertigt nicht, für diese Parameter auf ergebnisunsichere Studientypen auszuweichen. Eben weil diese Parameter wichtige Aspekte des Patientennutzens abbilden, ist bei der Betrachtung dieser Parameter eine hohe Ergebnissicherheit zu fordern.

Insbesondere für die Lebensqualität stellen die Stellungnehmenden die Generalisierbarkeit von in RCTs gewonnenen Daten infrage. Sie regen die Berücksichtigung von nicht-RCTs an, um Aussagen zur Lebensqualität im Versorgungsalltag treffen zu können. Dabei sollen nicht-RCTs herausstellen, welche Wirkung demographische und gesundheitsbezogene Unterschiede zwischen Zielpopulation der Studie und der externen Population, über die Zeit hinweg betrachtet, auf die Ergebnisse zur Lebensqualität haben. Aus diesen Überlegungen leiten die Stellungnehmenden die Forderung ab, nicht-RCTs als Grundlage für die Ermittlung von Arzneimittelwirkungen auf die Lebensqualität anzusehen.

Als Beleg für diese Forderung zitieren die Stellungnehmenden ein Kapitel aus einem Standardwerk zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [40]. In diesem Kapitel wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus epidemiologischer Sicht betrachtet. Die Autoren diskutieren u. a. generelle Probleme der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus RCTs, weisen aber explizit darauf hin, dass diese Überlegungen für alle Arten von Endpunkten gelten. Eine besondere Relevanz dieser Problematik für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist daraus nicht abzuleiten. Zur Überprüfung des Einflusses von demographischen und krankheitsbezogenen Unterschieden zwischen Studienpopulationen und der Gesamtpopulation der Erkrankten schlagen die Autoren vor, den Einfluss dieser Faktoren in Kohortenstudien zu untersuchen. Sie weisen aber explizit darauf hin, dass sich Kohortenstudien nicht für die Ermittlung von Behandlungseffekten eignen (Zitat: “While the cohort would be useful for evaluating differences between the target population from clinical trials and the external population in patients taking a study medicine (or intervention), differences between treatment groups should not typically be compared because of potential confounding by indication or other factors” [40]). Wie für klinische Endpunkte gilt auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass nicht randomisierte Studien anfällig für

Verzerrungen sind und daher die Ergebnissicherheit dieser Studien geringer ist. Aus diesem Grund berücksichtigt das Institut im Rahmen der Bewertung der Glitazone auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Daten aus RCTs. Das Institut ist damit im Einklang mit internationalen Standards bezüglich der Betrachtung von Daten zur Lebensqualität. So weisen u. a. auch die Zulassungsbehörden in Europa und den USA auf die Notwendigkeit der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in RCTs hin [41,42].

Die Stellungnehmenden bemerken, dass viele Methoden von Meta-Analysen sich auf große Stichprobenschätzungen beziehen und dadurch verzerrte Ergebnisse bei der Bewertung von seltenen Outcomes liefern. Daher seien zusätzlich nicht-RCTs heranzuziehen. Die diesbezüglich zitierte Publikation [43] beschreibt in der Tat, dass insbesondere die gebräuchlichen Inverse-Varianz- und DerSimonian-Laird-Methoden bei seltenen Ereignissen nicht angemessen sind. Eine Notwendigkeit zum Ausweichen auf nicht-RCTs wird daraus jedoch nicht abgeleitet. Stattdessen wird dargestellt, in welchen Situationen welche Analysemethoden am besten geeignet sind: bei Ereignisraten unter einem Prozent die Peto-Methode, in anderen Situationen die Mantel-Haenszel-Methode, exakte Methoden oder eine logistische Regression.

Bei dem vorliegenden Thema, der Evaluation eines Arzneimittels bei einer häufig vorkommenden chronischen Erkrankung hinsichtlich der im Berichtsplan dargestellten patientenrelevanten Zielgrößen, ist die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar, und es liegen keine besonderen inhaltlichen Gesichtspunkte vor, die ein Ausweichen auf Studien höherer Ergebnisunsicherheit rechtfertigen. Auch die im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung vorgelegten Publikationen sind hierzu nicht geeignet [44-53]. Insofern ergibt sich bezüglich des ausschließlichen Einbezugs randomisierter kontrollierter Studien auch aus der zum Berichtsplan durchgeführten Anhörung kein Änderungsbedarf.

3 Referenzen

1. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279-1289.
2. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-2443.
3. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on adjustment for baseline covariates [Online-Text]. Letztes Update 22 Mai 2003 [Zugriff am 21 August 2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/286399en.pdf>.

4. European Medicines Agency. EPAR: Actos, Scientific Discussion. Cochrane Database Syst Rev 2004; London: EMEA.
5. European Medicines Agency. EPAR: Avandia; Scientific Discussion. Cochrane Database Syst Rev 2004; London: EMEA.
6. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes--a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001; 18(6): 483-488.
7. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 1999; 16(8): 692-696.
8. Horlen C, Malone R, Bryant B, Dennis B, Carey TP, M., Rothman R. Frequency of inappropriate metformin prescriptions. *JAMA* 2002; 287(19): 2504-2505.
9. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(6): 925-928.
10. Yap WS, Peterson GM, Vial JH, Randall CT, Greenaway TM. Review of management of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23(6): 457-465.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methoden Version 2.0 [Online-Text]. Letztes Update 19. Dezember [Zugriff am 21 Juni 2007]. Gelesen unter: http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf.
12. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8(4): 431.
13. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125(7): 605-613.
14. American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14(2): 671-679.
15. Gotzsche PC, Liberati A, Torri V, Rossetti L. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12(2): 238-246.
16. Grimes DA, Schulz K. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt 1): 1114-1118.
17. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-553.
18. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 713-718.

19. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37(4): 1053-1059.
20. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 3: S169-72.
21. Parving HH, Osterb R, Anderson RW, Hsueh WA. Diabetic Nephropathy. In: Brenner BM (Ed). *The kidney*. Philadelphia (PA): Saunders; 1996. S. 1864-1892.
22. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens Suppl* 1996; 14(2): S89-93; discussion S93-4.
23. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157(13): 1413-1418.
24. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118(8): 577-581.
25. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH, Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3296-3302.
26. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus [Cochrane Review] . *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3. Chinchester: John Wiley & Sons Ltd.
27. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8(13): iii-81.
28. Bundesärztekammer. Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2 (Korrigierte Version vom 1.4.2003). Berlin: ÄZQ; 2002.
29. Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RBS et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimperide on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *JAMA* 2006; 296: E1.
30. Crouse JR,3rd. Thematic review series: patient-oriented research. Imaging atherosclerosis: state of the art. *J Lipid Res* 2006; 47(8): 1677-1699.
31. Espeland MA, O'leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6(1): 3.

32. Bots ML. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11): 2181-2190.
33. Beishuizen ED, van de Ree MA, Jukema JW, Tamsma JT, van der Vijver JC, Meinders AE et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2887-2892.
34. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 641-648.
35. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. London: EMEA; 2002.
36. Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely E, Skidmore B. Comparative clinical and budget evaluations of rosiglitazone and pioglitazone with other anti-diabetic agents (Provisional record) 25. Ottawa, ON, Canada: CCOHTA; 2003.
37. Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Comparative Effectiveness Review No.8. [Online-Text]. Letztes Update 16 Juli 2007 [Zugriff am 21 August 2007]. Gelesen unter: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/OralFullReport.pdf>.
38. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. *Health Technol Assess* 2003; 7(34): iii, ix-x, 1-51.
39. Committee for proprietary medicinal products (CPMP), International Conference on Harmonization (ICH). ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice [Online-Text]. Letztes Update Juli 2002 [Zugriff am 16 August 2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>.
40. Sugano DS, McElwee NE. An epidemiologic perspective. In: Spilker B (Ed). *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven; 1996. S. 555-561.
41. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Healthrelated Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products [Online-Text]. Letztes Update 27 Juli 2005 [Zugriff am 16 August 2007] <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf>.
42. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling*

Claims - Draft Guidance [Online-Text]. Letztes Update Februar 2006 [Zugriff am 16 August 2007 <http://www.fda.gov/cber/gdlns/probl.pdf>].

43. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007; 26(1): 53-77.
44. McAfee AT, Koro C, Landon J, Ziyadeh N, Walker AM. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(7): 711-725.
45. Kahler KH, Rajan M, Rhoads GG, Safford MM, Demissie K, Lu SE et al. Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the Veterans Health Administration. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1689-1693.
46. Rosak C, Petzoldt R, Wolf R, Reblin T, Dehmel B, Seidel D. Rosiglitazone plus metformin is effective and well tolerated in clinical practice: results from large observational studies in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2005; 59(10): 1131-1136.
47. Rosak C, Standl E, Reblin T, Stammer H, Seidel DK. Rosiglitazone is effective and well-tolerated in a range of therapeutic regimens during daily practice in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006; 60(9): 1040-1047.
48. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003; 290(1): 81-85.
49. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111(5): 583-590.
50. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in People With Type 2 Diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003; Vol. 26(11): (pp 2983-2989).
51. Gerrits CM, Bhattacharya M, Manthena S, Baran R, Perez A, Kupfer S. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes [Online]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 10.1002/pds.1470.
52. Xu Y, Vallarino C, Baran RW, Spanheimer R. Risk of stroke and myocardial infarction is reduced in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone: results of a retrospective, claims-based study. In: 43rd EASD Annual Meeting; 17.-21.09.2007; Amsterdam, Niederlande. .
53. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Insulin sensitizing drug use is associated with a reduced risk of myocardial infarction in type 2 diabetics [A3464]. *Circulation* 2003; 108(17 Suppl): IV-767.

4 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. med. H.H. Klein	DDG	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. med. W. Kerner	DDG	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Dr. Norbert Banik	GSK	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Uwe Lützelberger	GSK	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Dr. med. Daniela Seidel	GSK	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Dr. med. Reinhold Hübner	Takeda	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Dr. med. Georg Lübben	Takeda	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, 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?⁴

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

5 Dokumentation der Stellungnahmen

5.1 Stellungnahmen von Fachgesellschaften und Firmen

5.1.1 Deutsche Diabetes Gesellschaft

Autoren:

Prof. Dr. med. Horst Harald Klein
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum
Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum

Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner
Klinikum Karlsburg
Greifswalder Str. 11
17495 Karlsburg



**DEUTSCHE
DIABETES
GESELLSCHAFT**

Geschäftsstelle DDG, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

Ausschuss Pharmakotherapie
Prof. Dr. Harald Klein / Vorsitzender
Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil
- Klinikum der Ruhr-Universität Bochum -
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Tel.: 0234/302-6400 od. -6401
Fax: 0234/302-6403
Internet: www.ddg.info
Email: harald.klein@ruhr-uni-bochum.de

Stellungnahme der DDG zum Berichtsplan A05/05-A inklusive Amendments 1-3

Am 10.03.07 wurde das Amendment 3 zum Berichtsplan „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ vom IQWiG aufgrund der Erweiterung der Zulassung der Glitazone veröffentlicht und zu Stellungnahmen zum Berichtsplan (inkl. Amendments) aufgefordert. Die DDG, vertreten durch den Präsidenten und den Vorsitzenden des Pharmakotherapieausschusses nimmt wie folgt Stellung:

Der geplante formale Ausschluss von Studienergebnissen bei der Nutzenbewertung wenn Ein- und Ausschlusskriterien dem aktuellen nationalen Zulassungsstatus nicht entsprechen, ist

- 1) – auch wenn vom G-BA so vorgegeben – aus wissenschaftlicher Sicht nicht verständlich und
- 2) stellt, was Studienplanung und -design betrifft, eine nahezu impraktikable Forderung dar

ad 1: Für die Nutzenbewertung relevante große internationale abgeschlossene (z. B. PROactive, ADOPT) und laufende Studien haben beim Einschluss der Probanden nicht das derzeitige in der EU gültige Zulassungskriterium „ für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist“ berücksichtigt und würden somit von der Bewertung ausgeschlossen. Es ist schwer verständlich, wieso ein in derartigen Studien möglicherweise evidenter Nutzen nicht Berücksichtigung finden sollte. Dies wäre nur dann verständlich, wenn postuliert würde, dass Glitazon-Studienergebnisse bei nicht mit Metformin behandelten Probanden ohne Metformin-Gegenanzeigen oder -Unverträglichkeit nicht auf ebenso nicht mit Metformin behandelte Probanden mit Metformin-Gegenanzeigen oder -Unverträglichkeit übertragbar sind. Die DDG sieht keinen Grund, diese Übertragbarkeit zu bezweifeln. Eine erneute Durchführung grosser Studien ausschliesslich mit dem Ziel, aktuell zulassungskonforme Einschlusskriterien zu erfüllen bzw. die Übertragbarkeit der Studienergebnisse formal zu beweisen wäre daher unverhältnismäßig.

ad 2: Die Evaluation relevanter Bewertungskriterien erfordert meist große und mehrjährige Studien. Dabei ist zu Beginn der Studien der genaue spätere Zulassungsstatus oft nicht vorhersehbar und dieser ist häufig international unterschiedlich. Entsprechend war zum Beginn vieler Glitazonstudien der derzeitige europäische Zulassungsstatus nicht vorhersehbar. Gerade die raschen Änderungen dieses Zulassungsstatus bei den Glitazonen und die dadurch nötigen häufigen IQWiG Amendments belegen die Impaktikabilität große internationale Studien jeweils an diese Zulassungsgegebenheiten anzupassen.

Die DDG hält aufgrund der o.g. Ausführung den generellen „formalen“ Ausschluss von Studienergebnissen, die nicht exakt unter Berücksichtigung des aktuellen Zulassungsstatus erhoben wurden, für nicht gerechtfertigt.


Prof. Dr. med. H.H. Klein
Vorsitzender des Ausschusses


Prof. Dr. med. W. Kerner
Präsident der DDG

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft
Vorstand 2005/2006: Prof. Dr. W. Kerner (Präsident), Prof. Dr. Th. Haak (Vizepräsident), Dr. A. Risse (Schatzmeister), PD Dr. O. Kordonouri (Schriftführer), Dr. R. A. Bierwirth (Pressesprecher), Prof. Dr. W. Kiess (Tagungspräsident 2006), Prof. Dr. P. Nawroth (Tagungspräsident 2007), Dr. K. Schlecht, Prof. Dr. H. Hauner, Prof. Dr. U. A. Müller, Prof. Dr. M. Tiedge
Geschäftsführer Assessor G.-P. Buyken, Stellv. Geschäftsführer: R. Weichbrodt
Ver Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410
Bankverbindung: Deutsche Bank Privat- und Geschäftskunden AG (BLZ 430 700 24) Konto-Nr.: 1 160 167
IBAN: DE42 4307 0024 0116 0167 00; BIC: DEUTDE33

5.1.2 GlaxoSmithKline

Autoren:

Dr. med. Daniela Seidel

Dr.-Ing. Dr. rer. medic Norbert Banik

Uwe Lützelberger

Adresse:

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Theresienhöhe 11

80339 München

Stellungnahme von GlaxoSmithKline zum modifizierten Berichtsplan (A05-05A)

Anlässlich des Amendments 3 zum Berichtsplan A05/05-A des Auftrags zur Bewertung des Nutzens von Glitazonen vom 10.3.2007 möchten wir die folgenden Punkte kommentieren:

Unter Punkt 2 des Amendments 3, Änderung des Zeitplans, ist angegeben, dass das Fristende für Stellungnahmen zum Vorbericht auf den Internetseiten des IQWiG bekannt gegeben wird. Wir gehen davon aus, dass diese Frist mindestens 4 Wochen betragen wird, wie es auch dem „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Institutes“ entspricht und in diesem Verfahren keine davon abweichende Frist vorgesehen ist.

Da nun zum ersten Mal die offizielle Möglichkeit zur Abgabe von Stellungnahmen zu einem Amendment zum Berichtsplan besteht, verweisen wir an dieser Stelle auf unsere bereits am 24.11.2006 eingereichte schriftliche Stellungnahme zu Amendment 2 des Berichtsplanes A05/05-A (siehe Anlage).

Zusammengefasst beinhaltet dieses Amendment 2:

Änderung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien für Studienselektion auf Grund des Zulassungsstatus

Durch die nachträgliche und grundlegende Änderung der Einschlusskriterien (E2) werden im Bewertungsverfahren nur Daten von Patienten berücksichtigt, die exakt im Wortlaut der in Deutschland zugelassenen Indikation behandelt wurden. Das führt dazu, dass eine Vielzahl von – in diesem Fall sogar unmittelbar zulassungsrelevanten – Daten aus klinischen Studien in der Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt wird.

Dies halten wir aus den in unserer o.g. Stellungnahme detailliert dargelegten Gründen nicht für sinnvoll. In diesem offiziellen Stellungnahmeverfahren möchten wir deshalb ausdrücklich den vollständigen Wortlaut unserer Stellungnahme vom 24.11.2006 zum Amendment 2 zum Berichtsplan A05/05-A zum Gegenstand erheben. Wir fügen diese Stellungnahme in Anlage 1 im Originalwortlaut bei.



GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG D-80339 München

Herrn
Prof. Dr. med. Peter Sawicki
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen - IQWiG
Dillenburger Str. 27
51105 Köln-Kalk

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Theresienhöhe 11
D-80339 München
Tel. +49 (0) 89 360 44-0
Fax +49 (0) 89 360 44-8000
Service Team
Tel. 0800 1 22 33 55
Service Fax
Fax 0800 1 22 33 66
e-mail: service.info@gsk.com

Tel-DW: - 8204
Fax-DW: - 98204

Freitag, 24.11.2006

Nutzenbewertung der Glitazone – Anmerkungen zum Amendment 2 des Berichtsplans

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

am 4.10.2006 wurde vom IQWiG das Amendment 2 zum Berichtsplan des Auftrags zur Bewertung des Nutzens von Glitazonen bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 veröffentlicht. Das Amendment 2 enthält Ergänzungen zum publizierten Berichtsplan (20.05.05) bzw. dem Amendment 1 (04.08.05), die wir in einigen Punkten nachfolgend kommentieren. Wir bitten darum, unsere Hinweise bei der weiteren Bearbeitung des o.g. Auftrags zu berücksichtigen.

SITUATION:

Änderung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien für Studienselektion auf Grund des Zulassungsstatus

Das Einschlusskriterium „Prüfintervention: Pioglitazon oder Rosiglitazon“ (E2) wurde im Amendment 2 grundlegend durch das IQWiG verändert. Die aktuelle Formulierung fordert von Patienten unter Monotherapie oder Sulfonylharnstoff-Kombination eine vorausgehende Unverträglichkeit bezüglich Metformin bzw. Kontraindikationen für Metformin. Durch diese Einschränkung können im Rahmen des



Bewertungsverfahrens nur noch Studien berücksichtigt werden, die **exakt** in der in Deutschland zugelassenen Indikation durchgeführt wurden. Es ist folglich davon auszugehen, dass durch die neue Fassung die Zahl der zulassungsrelevanten und bisherig für die Bewertung zu berücksichtigenden Studien erheblich reduziert wird. Dies bedeutet auch, dass ein großer Teil der bisher durch die Expertise nationaler und internationaler Zulassungsbehörden als relevant anerkannten medizinischen Daten vieler Patienten im Rahmen der wissenschaftlichen Bewertung durch das Institut außer Acht gelassen wird.

ANMERKUNGEN:

1. Konzeption und Ziel von Zulassungsstudien

Die Entwicklung und Zulassung eines Medikaments ist ein globaler und komplexer Prozess, rein nationale Entwicklungen sind die Ausnahme. Der grundsätzliche Aufbau von Zulassungsstudien ist oft nicht auf eine Subgruppe von Patienten begrenzt, sondern richtet sich auf eine möglichst große Stichprobe einer gesamten Patientenpopulation mit derselben Erkrankung, für die die neue, zu prüfende Therapieoption potentiell medizinisch viel versprechend erscheint.

In den für Rosiglitazon durchgeführten Zulassungsstudien wurde eine „first-line Zulassung“ angestrebt, wie sie dann auch international in den meisten Ländern erteilt wurde, z.B. durch die FDA in den USA. So erklärt sich, dass die Zulassungsstudien an einem breiten Patientenkollektiv - nicht nur bei Patienten, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen haben – durchgeführt wurden.

Die eingeschränkte europäische Zulassung für Rosiglitazon durch die EMEA trotz der oben erwähnten „breiten“ Zulassungsstudien beruht auf der zusätzlichen medizinischen Abwägung, dass Metformin in Europa nach den Ergebnissen der UK Prospektive Diabetes Study (UKPDS) die etablierte „first-line-Therapie“ ist (Goldstandard).

2. Zulassungsstatus und Nutzenbewertung

Der jeweils aktuelle Zulassungsstatus hinsichtlich des Anwendungsgebietes basiert immer auf

- dem gesamten durchgeführten Studienprogramm,
- dem jeweils aktuellen Stand des Wissens,
- der gültigen medizinischen Praxis im geographischen Zuständigkeitsgebiet der jeweiligen Zulassungsbehörde.

Da diese Parameter und damit auch der Zulassungsstatus sich über die Zeit ändern, würde es zu kurz greifen, bei einer Nutzenbewertung nun nur die RCTs zu bewerten, die exakt die Ein- und



Ausschlusskriterien des letztgültigen Anwendungsgebietes berücksichtigt haben. Auch Studien, die weitere Populationen einschließen, liefern patientenrelevante Daten und wichtige Hinweise für die Nutzenbewertung eines Medikaments und sollten daher nicht vorab auf Grund formaler Voraussetzungen ausgeschlossen werden.

3. Evidenz bei Nutzenbewertungen

Falls Nutzenbewertungen basierend auf RCTs für die exakte Zulassungsindikation durchgeführt werden und die Zulassung ebenfalls auf Daten aus RCTs beruht, die eine hinreichende Aussage über Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit dieser exakten Indikationsstellung ermöglicht haben, gibt es per se immer vorliegende Evidenz für eine solche Nutzenbewertung. Wenn die Ein- und Ausschlusskriterien der in den Zulassungsstudien geprüften Population nun aber von denen der schließlich erteilten Zulassung abweichen, insbesondere „weiter“ gefasst sind (d.h. die Zulassung bezieht sich nur auf eine Untergruppe der in die RCTs eingeschlossenen Patientenpopulation), wird die auf RCTs basierende Evidenz für Nutzenbewertungen im „engeren“ Anwendungsgebiet der Logik folgend zumindest stark eingeschränkt sein.

Es liegt hier das generelle methodische Problem vor, dass Zulassungsbehörden auch auf Basis einer **Gesamtevidenz** (s.o. Punkt 2) zum Zulassungszeitpunkt entscheiden und nicht ausschließlich auf der Evidenz der randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudien.

Wenn nun die Nutzenbewertung a posteriori ausschließlich die RCT-Evidenz des aktuell zugelassenen Anwendungsgebietes berücksichtigt, wird dieses methodische Problem zu einem Dilemma: Es wird sich niemals ein Wirksamkeits- oder Nutznachweis basierend auf dieser eingeschränkten Evidenz führen lassen. Somit ist das Ergebnis der Nutzenbewertung durch die Studienselektion weitestgehend determiniert und unabhängig von den tatsächlichen Eigenschaften des untersuchten Arzneimittels. Dieses Dilemma tritt besonders dann ein – und das ist hier der Fall –, wenn noch nicht einmal in diesen RCTs Post-hoc-Analysen für die Patientensubpopulation, für die die Zulassung später ausgesprochen wurde (Metforminkontraindikation und -unverträglichkeit), für die meisten der im Amendment geforderten Kriterien (vgl. Amendment 2, Seite 6: Einschlusskriterium „Metforminunverträglichkeit“ oder „Metforminkontraindikation“ oder wenn Patienten mit „renal, hepatischer, kardialer und / oder respiratorischer Insuffizienz explizit ... eingeschlossen wurden“; ergänzend Fußnote S.6) durchführbar sind. Dieses im Wesentlichen deshalb, weil die im Amendment 2 geforderten Einschlusskriterien für die Planung der zulassungsrelevanten RCTs ohne jede Relevanz waren und deshalb auch nicht erfasst wurden.



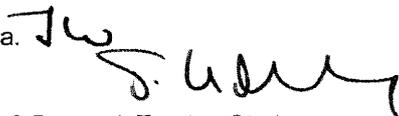
Aus dem formalen Grund „ungenügender Evidenz aus RCTs in der zugelassenen Indikation“ nun die Forderung nach weiteren klinischen Studien abzuleiten erscheint u. E. verfehlt: Eine erneute klinische Prüfung einer großen Patientenpopulation in der exakt vom Zulassungstext gedeckten Indikation (Metforminunverträglichkeit / -Kontraindikation) ist vor dem Hintergrund der geschilderten Studienlage, des aktuellen Standes des medizinischen Wissens sowie des Zulassungsstatus' weder medizinisch notwendig noch sinnvoll.

Eine Nutzenbewertung unter Einbeziehung der Gesamtevidenz und ggf. weiterer Sensitivitätsanalysen wäre hingegen unseres Erachtens eine Möglichkeit, dem geschilderten methodischen Dilemma zu entgehen.

Bitte nehmen Sie zur Kenntnis, dass wir den Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA), den Vertreter des Verbands der forschenden Arzneimittelhersteller (VFA) im IQWiG-Kuratorium sowie die Fachgesellschaft – die Deutsche Diabetes-Gesellschaft e.V. (DDG) – über dieses Schreiben in Kenntnis setzen werden.

Mit freundlichen Grüßen

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

ppa. 

Prof. Dr. med. Torsten Strohmeier
Leiter Forschung & Medizin

i. V. 

Uwe Lützelberger
Leiter Erstattung & Gesundheitsökonomie
Corporate Affairs & Business Support

5.1.3 Takeda

Autor:

Dr. med. Reinhold Hübner

Dr. med. Georg Lübben

Adresse:

Takeda Pharma GmbH

Viktoriaallee 3-5

52066 Aachen

Stellungnahme der Takeda Pharma GmbH zum IQWiG-Berichtsplan A05/05-A: „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ und seinen Amendments

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Wir greifen die Möglichkeit, während des laufenden Verfahrens eine formelle Stellungnahme zum Berichtsplan A05/05-A abgeben zu können, gerne auf, möchten aber nicht versäumen, auf die mit dem späten Zeitpunkt einer Einräumung einer Stellungnahme verbundenen Limitierungen hinzuweisen. Wünschenswert wäre eine frühzeitige Beteiligung der interessierten Personen und Institutionen bei der Erstellung von Berichtsplänen vor Beginn der jeweiligen Nutzenbewertung.

1. Ein- und Ausschlusskriterien

Im ursprünglichen Berichtsplan vom 20.05.2005 war als Prüfintervention „Pioglitazon oder Rosiglitazon“ definiert. Mit dem Amendment 2 vom 04.10.2006 erfolgte dann eine nachträgliche Einschränkung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien auf bestimmte Konstellationen, die sich am damaligen Zulassungstext orientieren, dann mit dem 3. Amendment vom 10.03.2007 zwar auf die aktuell zugelassenen Indikationen für Pioglitazon erweitert wurden.

Aus unserer Sicht spiegelt dieses Vorgehen jedoch nicht die tatsächliche Situation der Datengenerierung in der Klinischen Forschung wider. Die klinischen Studien können bei der Patientenauswahl wegen der zeitlichen Abfolge den späteren Zulassungsstatus nicht berücksichtigen.

Die Tatsache, dass Pioglitazon durch die EMA als Monotherapie z. B. nur bei Patienten zugelassen wurde, für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, war ja zum Zeitpunkt der Durchführung der entsprechenden Studien weder vorhersehbar, noch durch das Design der Studien intendiert. Auch Therapieausschlüsse in klinischen Studien korrespondieren nicht immer mit den später von den Zulassungsbehörden auferlegten Kontraindikationen.

Deshalb müssen derartige Zulassungsstudien prinzipiell in Gänze für eine Bewertung herangezogen werden, so wie sie der Zulassungsbehörde bei Antragsstellung bzw. Zulassungserweiterung vorgelegt wurden, und nicht retrospektiv limitiert auf den *momentanen* Indikationstext.

2. Nicht-Berücksichtigung von validen Surrogatparametern

Im IQWiG-Berichtsplan zu den Glitazonen werden u.a. die patienten-relevanten Endpunkte Reduktion der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie der Dialylenotwendigkeit betrachtet. In dem Berichtsplan fehlen jedoch Angaben, welche validen Surrogatparameter für diese Endpunkte herangezogen werden. Dieses steht im Gegensatz zum IQWiG-Berichtsplan zu den Antihypertensiva (Auftrag A05-09¹²). Dort wurde als valider Surrogatparameter für die „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“ die Änderung der glomerulären Filtrationsrate betrachtet. Demgemäß sind auch im IQWiG-Bericht zu den Glitazonen valide Surrogatparameter, wie z. B. die Mikroalbuminurie und die Intima-Media-Dicke, zu verwenden.

2.1. Mikroalbuminurie

Im Folgenden wird dargestellt, warum die Mikroalbuminurie ein valider Surrogatparameter für die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die diabetische Nephropathie ist. Die Bedeutung der Mikroalbuminurie erkennt man bereits daran, dass sie als ein charakteristisches Symptom des metabolischen Syndroms betrachtet wird^{1, 14, 25}. Patienten mit metabolischem Syndrom haben bekanntermaßen ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

Gemäß Pontremoli et al. (2002)²¹ gibt es Hinweise auf einen linearen Zusammenhang zwischen der Mikroalbuminurie und der vorzeitigen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

In einem Review von Parving¹⁹ wird basierend auf einer Reihe von Originalstudien geschlussfolgert, dass die Mikroalbuminurie ein eigenständiger Indikator für die kardiovaskuläre Morbidität und Gesamtmortalität ist. In den betrachteten Originalstudien wurde die Mikroalbuminurie als ein Indikator für eine Retinopathie, linksventrikuläre Hypertrophie, nicht tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtsterblichkeit angesehen.

In einer systematischen Übersichtsarbeit⁸ (Dineen et al.) wurde der Zusammenhang zwischen der Mikroalbuminurie und der kardiovaskulären Morbidität oder Mortalität sowie der Gesamtmortalität bei Typ-2-Diabetikern untersucht. Anhand einer systematischen Literatursuche und -selektion wurden elf relevante Studien mit einer durchschnittlichen Studiendauer von 6,4 Jahren identifiziert. In allen elf Studien wurde entweder eine Tendenz oder eine statistische Signifikanz für den Zusammenhang zwischen der Mikroalbuminurie und der kardiovaskulären Morbidität oder Mortalität sowie der Gesamtmortalität gefunden. Beim Vergleich der Gruppen mit Mikroalbuminurie und der Gruppen mit physiologischer Albuminurie wurden gepoolte Odds-Ratios von 2,4 für die Gesamtmortalität und 2,0 für die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität ermittelt. Diese Odds-Ratios blieben auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen statistisch signifikant. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Mikroalbuminurie ein sehr guter Indikator für die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität sowie die Gesamtmortalität ist.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie senkte ein Antihypertensivum, das auch die Mikroalbuminurie reduziert, das kardiovaskuläre Risiko stärker als ein Antihypertensivum ohne Einfluss auf die Mikroalbuminurie¹⁰. Dieses weist darauf hin, dass die Reduktion der Mikroalbuminurie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos beiträgt. Die Mikroalbuminurie stellt somit einen (von mehreren) validen Surrogatparameter für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dar.

Ein weiterer Review von Parving et al.¹⁸ kommt zu dem Schluss, dass mittels der Mikroalbuminurie die Entstehung einer diabetischen Nephropathie sehr gut vorausgesagt werden kann. Diese Schlussfolgerung beruht auf den Ergebnissen von mehreren geeigneten Langzeitstudien. Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache für eine Dialysetnotwendigkeit. In einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT)²² erhielten normotensive Typ-2-Diabetiker mit Mikroalbuminurie einen ACE-Hemmer oder Placebo über 5 Jahre. Der ACE-Hemmer reduzierte die Albuminurie (v.a. im 1. Jahr), während in der Placebogruppe die Albuminurie kontinuierlich anstieg. Nur 12 % der behandelten Patienten im Vergleich zu 42 % der unbehandelten Diabetiker entwickelten eine diabetische Nephropathie. Durch die Reduktion der Mikroalbuminurie aufgrund der Intervention wurde die Inzidenz der diabetischen Nephropathie verringert. Somit ist die Mikroalbuminurie ein valider Surrogatparameter für die diabetische Nephropathie.

Darüber hinaus wurde die Mikroalbuminurie als Zielgröße auch in mehreren, von international angesehenen Instituten erstellten Reviews verwendet, wie z. B. im Cochrane-Review von Saenz²⁴. Im für das NICE verfassten HTA⁷ wird die Mikroalbuminurie im gesundheitsökonomischen Modell als erster „Krankheitszustand“ auf dem Weg zur diabetischen Nephropathie betrachtet. Laut GKV-WSG (§35b SGB V) muss das IQWiG gemäß den in den Fachkreisen akzeptierten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin arbeiten. Eine Nicht-Berücksichtigung der Mikroalbuminurie würde diesen Standards widersprechen. Auch die wichtigsten deutschen (Diabetes-)Fachgesellschaften heben die Bedeutung der Mikroalbuminurie hervor. In einer gemeinsamen Leitlinie¹⁵ sehen sie die Mikroalbuminurie als prädiktiven Indikator für die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie für das terminale Nierenversagen.

Fazit: Die Mikroalbuminurie ist ein valider Surrogatparameter für die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die diabetische Nephropathie. Die Bedeutung der Mikroalbuminurie wird sowohl national als auch international anerkannt. Somit muss das IQWiG als Therapieziel auch die Reduktion der Mikroalbuminurie betrachten.

2.2. Intima-Media-Dicke

Neben der Mikroalbuminurie ist auch die Intima-Media-Dicke als valider Surrogatparameter zu verwenden.

In einem Review von Crouse⁶ werden die Ergebnisse mehrerer Originalstudien folgendermaßen zusammengefasst: Die Intima-Media-Dicke ist ein Indikator für kardiale Ereignisse, Schlaganfall und die Gesamtmortalität.

O'Leary et al. (1999)¹⁷ beobachteten mehr als 4.400 Über-65-Jährige durchschnittlich 6,2 Jahre lang. Das relative Risiko für einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall (sowohl als kombinierter Endpunkt als auch als zwei getrennte Endpunkte) nahm statistisch signifikant mit der Intima-Media-Dicke zu. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung für weitere typische Risikofaktoren statistisch signifikant. So wurde z. B. gezeigt, dass eine Zunahme der Intima-Media-Dicke um eine Standardabweichung (0,20 mm) das adjustierte relative Risiko für einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall (kombinierter Endpunkt) um 27 – 36 % (statistisch signifikant) erhöht.

Diese Ergebnisse wurden in einer Studie von Hodis (1998)¹¹ bestätigt. In dieser Studie wurden 146 Personen mit einem Bypass der Koronararterien (Alter: 40 bis 59 Jahre) über durchschnittlich 8,8 Jahre beobachtet. Bei den Patienten, die einen Herzinfarkt oder kardialen Tod erlitten, nahm die Intima-Media-Dicke um durchschnittlich 0,016 mm pro Jahr zu. Bei den übrigen Patienten nahm die Intima-Media-Dicke hingegen ab (um jährlich 0,008 mm). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen hinsichtlich der Veränderung der Intima-Media-Dicke ist statistisch signifikant. Je mehr die Intima-Media-Dicke in einem Jahr zunahm, desto höher war das relative Risiko für einen Herzinfarkt oder kardialen Tod. Dieses Risiko nahm um 120 % zu für jede Zunahme der Intima-Media-Dicke um 0,03 mm pro Jahr (statistisch signifikant). Selbst wenn weitere Risikofaktoren berücksichtigt werden, kann allein aus der Zunahme der Intima-Media-Dicke ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt oder kardialen Tod vorhergesagt werden (statistisch signifikanter Zusammenhang). Die Intima-Media-Dicke ist somit ein eigenständiger Indikator für einen Herzinfarkt oder kardialen Tod.

Auch die FDA anerkennt, dass eine Abnahme der Intima-Media-Dicke ein Indikator für die Reduktion des Schweregrades der Artherosklerose ist².

Fazit: Die Intima-Media-Dicke ist ein valider Surrogatparameter für kardiale Ereignisse, Schlaganfall und die Gesamtmortalität. Die Bedeutung dieser Zielgröße wird auch von der FDA anerkannt. Somit muss das IQWiG als Therapieziel auch die Reduktion der Intima-Media-Dicke betrachten.

3. Wahl der Studiendauer

Laut IQWiG-Berichtsplan sollen nur Studien, die mindestens 24 Wochen dauern, eingeschlossen werden. Die Begründung des IQWiG dafür ist ungenügend und nicht nachvollziehbar. So lässt sich z. B. die Häufigkeit von Hypoglykämien oder hyperglykämisch bedingter Symptome auch bei kürzerer Studiendauer abschätzen. Ebenso kann die Beurteilung der Blutzucker senkenden Wirkung bereits nach 12 Wochen erfolgen. Die Erythrozyten haben eine Lebenszeit von 3 Monaten. Somit spiegelt die HbA1c-Messung den glykämischen Status der letzten 12 Wochen wider.

Auch die EMA nennt als Grenze für die Dauer von confirmatorischen Studien 3 Monate (12 Wochen)⁹. Gemäß seinem aktuellen Methodenpapier will sich das IQWiG bei der Festlegung der Studiendauer primär an den Leitlinien der Zulassungsbehörden orientieren. Darüber hinaus hat das IQWiG bereits bei mehreren Berichtsplänen die EMA-Leitlinien als „Begründung“ für die Wahl der Studiendauer herangezogen (z. B. bei allen Antidementiva, bei den SNRI (Aufträge A05-19A, B, C und A05-20A¹²)). Somit sollte das IQWiG auch in diesem Berichtsplan den Leitlinien der EMA folgen und eine Studiendauer von mindestens 12 Wochen wählen.

Fazit: Als Mindest-Studiendauer müssen 12 Wochen anstelle von 24 Wochen gewählt werden. Diese Studiendauer steht in Einklang mit den Empfehlungen der EMA sowie den physiologischen Vorgängen, die der HbA1c-Messung zu Grunde liegen. Eine Nicht-Betrachtung von Studien mit einer Laufzeit von 12 bis 24 Wochen ist nicht gerechtfertigt. Auch diese Studien enthalten relevante Informationen und müssen berücksichtigt werden.

4. Strikte Orientierung an RCTs

Gemäß des derzeitigen IQWiG-Berichtsplans soll die Nutzenbewertung der Glitazone mit einer Beschränkung der Datenbasis auf RCTs mit einem Evidenzlevel 1b erfolgen. Nicht-RCTs wie Anwendungsbeobachtungen (AWBs), Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien werden somit von der Bewertung ausgeschlossen. Gerade Endpunkte wie Patientenzufriedenheit und Nebenwirkungen können häufig nur nach Markteinführung eines Medikamentes mit Hilfe von nicht-RCTs (z. B. wegen größerer Patientenzahlen) beurteilt werden. RCTs sind in bestimmten Fällen nicht Mittel der Wahl, denn sie sind³

- unnötig, wenn der Effekt einer Intervention dramatisch ist.
- unangemessen, aufgrund einer breiteren Stichprobengröße bei der Messung nachteiliger Outcomes oder der Vermeidung seltener Outcomes; einer intensiveren Subgruppenanalyse; der Dauer eines Follow-up (Langzeit-Outcomes); der verringerten Effektivität einer Intervention bezüglich des entstehenden Aufwands durch Randomisierung.
- unmöglich, infolge ablehnender Haltung u. a. von Medizinern; ethischer Einwände; politischer und rechtlicher Hürden
- unzureichend, angesichts einer schlechten externen Validität von RCTs.

In diesen Fällen sollten nicht-RCTs zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen werden bzw. Unterstützung bei der Interpretation der Ergebnisse der RCTs liefern.

Trotz stichhaltiger Gründe für eine stärkere Fokussierung auf nicht-RCTs wird immer wieder die Frage nach deren Validität aufgeworfen¹³. Philips et al. (2004)²⁰ konnten jedoch in einem Review belegen, dass nicht-RCTs in einigen Fragestellungen ihre Berechtigung gegenüber RCTs haben oder zumindest zu gleichen Ergebnissen kommen können.

Die alleinige Beschränkung auf RCTs lässt eine Nutzenbewertung unter Alltagsbedingungen (Generalisierbarkeit) nicht zu und kann dem Ziel der Messung des Patientennutzens nicht gerecht werden³. Wichtige Zielgrößen wie Lebensqualität, Verträglichkeit, Therapiezufriedenheit oder Compliance, die den Patientennutzen im Versorgungsalltag abbilden können, fehlen bei RCTs oder tauchen nur formal auf. In Hinblick auf die Lebensqualitätsforschung gilt es festzustellen, in welchem Ausmaß die Ergebnisse einer klinischen Studie auf eine größere Population übertragen werden können. Daher spielt die Stärke der Einschränkung bei Ein- und Ausschlusskriterien eine wesentliche Rolle. Das Dilemma besteht hierbei in der Abwägung zwischen Homogenität der Zielpopulation und externer Generalisierbarkeit²⁷. In RCTs wird oft eine homogene Studienpopulation angestrebt und dadurch die Variabilität zwischen den Patienten minimiert, um den Behandlungseffekt in der kleinstmöglichen Stichprobe erzielen zu können. Hiermit wird aber die Aussagefähigkeit von Rückschlüssen auf die externe Population eingeschränkt. Dies tritt beispielsweise dann auf, wenn für ein Arzneimittel in RCTs Vorhersagen zur Lebensqualität für den Versorgungsalltag getroffen werden müssen. In diesem Fall können nicht-RCTs zum Einsatz kommen, um herauszustellen, welche Wirkung demographische und gesundheitsbezogene Unterschiede (u. a. Schwere der Krankheit), über die Zeit hinweg betrachtet, zwischen der Zielpopulation und der externen Population auf die Ergebnisse zur Lebensqualität haben²⁷. Daher sollten nicht-RCTs als Grundlage für die Ermittlung von Arzneimittelwirkungen auf die Lebensqualität angesehen werden.

Bei der Nutzenbewertung des Arzneimittels sollte die Anwendung unter Alltagsbedingungen in den Mittelpunkt gestellt werden, um Aussagen zu medizinischen und sozialen Outcomes treffen zu können. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs), die selten oder nur unter spezifischen Bedingungen auftreten, werden in RCTs nicht oder sehr selten entdeckt. Dieses ist in der oft zu geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten und den strengen Ein- und Ausschlusskriterien begründet²⁶. Demnach kann die Ereignisdokumentation im Rahmen einer AWB wertvolle Zusatzinformationen zum Auftreten von UAWs liefern.

Allgemein werden für seltene Outcomes Meta-Analysen von RCTs als einziger Weg angesehen, um zuverlässige Aussagen über den Behandlungseffekt von Interventionen zu erhalten. Bradburn et al. (2007)⁴ fanden jedoch durch eine Simulation, anhand von Datensätzen aus drei Fallstudien, heraus, dass sich viele Methoden von Meta-Analysen auf große Stichprobenschätzungen beziehen und dadurch verzerrte Ergebnisse liefern, wenn es um die Bewertung von seltenen Outcomes geht. Daher können Meta-Analysen von RCTs allein nicht als ausreichend angesehen werden. Es bedarf zusätzlich der Betrachtung von nicht-RCTs.

Mit nicht-RCTs können Daten über Arzneimitteltherapien unter den Bedingungen der täglichen Praxis gesammelt werden. Nicht-RCTs unterliegen häufig nicht, wie bei RCTs üblich, strikten Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Einschränkung nach Alter, Körpergewicht, Begleiterkrankung).⁵ Daher ist es unabdingbar, neben RCTs auch nicht-RCTs bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, um die Wirksamkeit einer Therapie in der Versorgungsrealität zu belegen³. Auch NICE anerkennt, dass die Aussagekraft von RCTs häufig limitiert ist. Somit müssen die Erkenntnisse von RCTs oftmals durch die Resultate qualitativ guter Beobachtungsstudien ergänzt werden¹⁶. Diese Vorgabe wird auch in der Praxis umgesetzt. Von 14 für das NICE erstellten Health Technology Assessments (HTAs) zu Arzneimitteln wurde in 6 HTAs (43 %) auch nicht-RCTs verwendet²³.

Fazit: Die Validität von nicht-RCTs darf nicht von vornherein angezweifelt werden. Vielmehr muss sie, ähnlich wie die Studienqualität der RCTs, im Einzelfall geprüft werden. Somit dürfen nicht-RCTs nicht pauschal bereits im Rahmen der Literaturrecherche ausgeschlossen werden. Qualitativ gute nicht-RCTs müssen berücksichtigt werden. Solche nicht-RCTs liefern wertvolle Zusatzinformationen (z. B. zur Lebensqualität und zu UAWs), die so mittels RCTs nicht generiert werden können.

Literaturverzeichnis

1. Alberti, KGMM; Zimmet, PZ: **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**. In: Diabet Med 15 (1998) S.539-553.
2. Black, DM: **Introduction to conference on vascular imaging**. In: AM J Cardiol 89 Suppl. B (2002) S.1-3.
3. Black, N: **Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care**. In: BMJ 312 (1996) Nr. 7040, S.1215-1218.
4. Bradburn, MJ; Deeks, JJ; Berlin, JA; Russell, LA: **Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events**. In: Stat Med 26 (2007) Nr. 1, S.53-77.
5. Bramlage, P: **Publikation der Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen**. In: de la Haye, R; Herbold, M (Hrsg.). Anwendungsbeobachtungen. Leitfaden für die praktische Durchführung. ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2006, S.87-97.
6. Crouse, JR, III: **Thematic review series: patient-oriented research. Imaging atherosclerosis: state of the art**. In: J Lipid Res 47 (2006) Nr. 8, S.1677-1699.
7. Czoski-Murray, C; Warren, E; Chilcott, J; Beverley, C; Psyllaki, MA; Cowan, J: **Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation**. In: Health Technol Assess 8 (2004) Nr. 13, S.iii, ix-91.
8. Dinneen, SF; Gerstein, HC: **The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature**. In: Arch Intern Med 157 (1997) Nr. 13, S.1413-1418.
9. EMEA: **Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus**. 2002 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf> (2.4.07).
10. Estacio, RO; Jeffers, BW; Hiatt, WR; Biggerstaff, SL; Gifford, N; Schrier, RW: **The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcome in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension**. In: N Engl J Med 338 (1998) S.645-652.
11. Hodis, HN; Mack, WJ; LaBree, L; Selzer, RH; Liu, CR; Liu, CH; Azen, SP: **The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events**. In: Ann Intern Med 128 (1998) Nr. 4, S.262-269.

12. IQWiG: **Arzneimittelbewertung: Aufträge in Bearbeitung - Berichte**. 2007
[http://www.iqwig.de/index.274.html?task\[p\]=1&a=a](http://www.iqwig.de/index.274.html?task[p]=1&a=a) und [http://www.iqwig.de/index.274.html?task\[p\]=2&a=a](http://www.iqwig.de/index.274.html?task[p]=2&a=a) (28.3.07).
13. Kunz, R; Oxman, AD: **The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials**. In: BMJ 317 (1998) Nr. 7167, S.1185-1190.
14. McFarlane, SI; Banerji, M; Sowers, JR: **Insulin resistance and cardiovascular disease**. In: J Clin Endocrinol Metab 86 (2001) S.713-708.
15. Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien bei der Bundesärztekammer: **Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2, 1. Auflage - Mai 2002, Korrigierte Version vom 1.4.2003**. 2003
www.versorgungsleitlinien.de/themen/pdf/nvldiabetes.pdf (2.4.07).
16. NICE: **Guide to the Methods of Technology Appraisal**. 2004 <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=taprocess> (4.4.07).
17. O'Leary, DH; Polak, JF; Kronmal, RA; Manolio, TA; Burke, GL; Wolfson, SK, Jr.: **Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults**. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. In: N Engl J Med 340 (1999) Nr. 1, S.14-22.
18. Parving, HH; Osterb, R; Anderson, RW; Hsueh, WA: **Diabetic nephropathy**. In: Brenner, BM (Hrsg.). The Kidney. Saunders Philadelphia, 5th edn. 1996, S.1864-1892.
19. Parving, HH: **Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus**. In: J Hypertens Suppl 14 (1996) Nr. 2, S.S89-S93.
20. Philips, Z; Ginnelly, L; Sculpher, M; Claxton, K; Golder, S; Riemsma, R; Woolacot, N; Glanville, J: **Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment**. In: Health Technol Assess 8 (2004) Nr. 36, S.iii-xi, 1.
21. Pontremoli, R; Leoncini, G; Ravera, M; et al: **Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension**. In: J Am Soc Nephrol 13 (2002) S.169-172.
22. Ravid, M; Savin, H; Jutrin, I; Bental, T; Katz, B; Lishner, M: **Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients**. In: Ann Intern Med 118 (1993) S.577-581.
23. Royle, P; Waugh, N: **Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system**. In: Health Technol Assess 7 (2003) Nr. 34, S.iii, ix-51.
24. Saenz, A; Fernandez-Esteban, I; Mataix, A; Ausejo, M; Roque, M; Moher, D: **Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus**. In: Cochrane Database Syst Rev.(2005) Nr. 3, S.CD002966.
25. Sowers, JR; Epstein, M; Frohlich, ED: **Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update**. In: Hypertension 37 (2001) Nr. 4, S.1053-1059.
26. Stopp, M; Schmeidl, R: **Unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Arzneimittelwirkungen**. In: de la Haye, R; Herbold, M (Hrsg.). Anwendungsbeobachtungen. Leitfaden für die praktische Durchführung. ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2006, S.60-63.
27. Sugano, DS; McElwee, NE: **An Epidemiologic Perspective**. In: Spilker, B (Hrsg.). Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia, 1996, S.555-561.

6 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

Teilnehmerliste

**Wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A05-05A:
„Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
am 18.07.2007 im IQWiG
10:00–12:40 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

Teilnehmerliste:

Name	Organisationen, Unternehmen
Prof. Dr. Horst Harald Klein	Deutsche Diabetes Gesellschaft
Dr.-Ing. Dr. Norbert Banik	GlaxoSmithKline
Uwe Lützelberger	GlaxoSmithKline
Dr. Daniela Seidel	GlaxoSmithKline
Dr. Reinhold Hübner	Takeda Pharma
Dr. Georg Lübben	Takeda Pharma

IQWiG

Dr. Daniel Fleer
Ulrich Gehrman
Dr. Marco Jost
Dr. Thomas Kaiser
Dr. Regine Potthast
Prof. Dr. Peter Sawicki
Dr. Beate Wieseler

Tagesordnung

**Wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A05-05A:
„Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
am 18.07.2007 im IQWiG
10:00–12:40 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

Begrüßung

Einleitung

- TOP 1** Nutzenbewertung der Glitazone auf Basis des Zulassungsstatus
- TOP 2** Surrogatparameter (Mikroalbuminurie, Intima-Media-Dicke)
- TOP 3** Studiendauer
- TOP 4** Nutzenbewertung anhand von randomisierten klinischen Studien
- TOP 5** Verschiedenes

Protokoll

**Wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A05-05A:
„Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
am 18.07.2007 im IQWiG
10:00–12:40 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich begrüße Sie zur Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-05A „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“.

Wie immer ein paar einleitende Worte: Diese Erörterung der Stellungnahmen wird auf Tonband aufgezeichnet. Es wird auch ein Protokoll angefertigt. Andere Protokolle sind nicht zugelassen, zumindest keine Aufnahmen. Ich sage das extra, weil wir uns gerade gerichtlich darum streiten, ob das möglich ist oder nicht. Das ist sehr unangenehm. Wer damit nicht einverstanden ist, kann an der Erörterung nicht teilnehmen. Insofern gehe ich davon aus, dass alle, die daran teilnehmen, damit einverstanden sind.

Wir haben für diese Erörterung zwei Stunden vorgesehen. Wir können zwischenzeitlich eine Pause machen, wenn das notwendig ist. Vielleicht ist es aber nicht notwendig. Anschließend gibt es hier einen kleinen Imbiss, zu dem Sie natürlich herzlich eingeladen sind.

Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen erhalten, die zusammen mit der Würdigung der Stellungnahmen publiziert werden. Daraus wird im Anschluss, wie das die Methoden vorsehen, ein abschließender Berichtsplan unseres Institutes formuliert werden, der dann Voraussetzung für die Erarbeitung des Vorberichts, der dann getrennt diskutiert wird, ist.

Wir haben vor, diese Diskussion in dieser kleinen Gruppe so durchzuführen, dass durchaus Zeit für alle, auch für zusätzliche Bemerkungen bleibt, die nicht in die Stellungnahmen aufgenommen wurden. Wir wollen uns aber trotzdem für die Struktur dieser Erörterung vor allem an die Hauptpunkte, die in den Stellungnahmen zu dem Berichtsplan eingegangen sind, halten, nämlich der Zulassungsstatus, Surrogatparameter, Studiendauer sowie die Nutzenbewertung anhand von randomisierten klinischen Studien und anhand anderer Studien. Wir haben anschließend aber die Möglichkeit, unter dem Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ noch andere Aspekte anzubringen, sollte das notwendig sein.

Ich bitte Sie, immer Ihren Namen zu sagen, damit, wenn es bei einer hitzigen Diskussion zu einem schnellen Wortwechsel kommt, hinterher Ihre Beiträge nicht verloren gehen. Wir können die Beiträge, die nicht mit Namen gekennzeichnet sind, hinterher nicht ins Protokoll

aufnehmen; die würden dann gegebenenfalls verloren gehen. Gibt es zum Ablauf Ihrerseits Fragen? – Das ist nicht der Fall.

Dann können wir mit dem inhaltlichen Teil beginnen. Ich bitte Sie, Herr Jost, in den Tagesordnungspunkt 1 einführen.

Tagesordnungspunkt 1:

Nutzenbewertung der Glitazone auf Basis des Zulassungsstatus

Dr. Marco Jost: Zu dem ersten Tagesordnungspunkt sind von allen der Teilnehmenden Stellungnahmen eingegangen. Der wichtigste Punkt dabei war, dass durch den alleinigen Einschluss von Studien von Patienten, die im Rahmen der Zulassung behandelt wurden, sehr viele Studien ausgeschlossen werden. Dies ist bedingt dadurch – so wurde von den Stellungnehmenden eingebracht –, dass natürlich unter anderem der Zulassungsstatus bei Beginn der Studien nicht bekannt ist – der ergibt sich ja erst später aus diesen Zulassungsstudien. Es wurde auch hinterfragt, warum Ergebnisse nicht übertragbar seien. Warum, wenn jetzt zum Beispiel jemand ohne Metforminkontraindikationen oder mit -unverträglichkeit behandelt wird, soll das nicht auf die andere Patientengruppe übertragbar sein, die eine Kontraindikation zeigt? Ich bitte Sie, das näher zu erläutern.

Prof. Dr. Harald Klein: Sie haben ja im Prinzip die Stichworte genannt. Wissenschaftlich kann ich nicht nachvollziehen, warum ein Patient, der auf Metformin mit Magen-Darm-Beschwerden reagiert, auf Glitazone anders reagieren sollte. Ich weiß nicht, was dafür der Hinweis sein könnte. Insofern verstehe ich nicht, warum man nicht Daten, die man an Patienten ohne Kontraindikationen gegen Metformin erhebt, auch extrapolieren kann auf Patienten, die solche Kontraindikationen haben. Es handelt sich ja um zwei völlig verschiedene Substanzgruppen, die nicht irgendwie interagieren. Da kann man sicherlich tolle Sachen postulieren, aber ich halte es für ein bisschen spitzfindig, das zu tun. Ich kann auch nicht verstehen, wie man dann solche Studien machen soll. Sie sehen ja selbst, dass Sie mehrere Amendments haben anhängen müssen, weil sich der Zulassungsstatus geändert hat. Insofern ist es ja fast nicht durchführbar, große Studien immer an diesen Zulassungsstatus anzupassen. Ich kann mir vorstellen, dass es andere Indikationen und andere Probleme gibt, wo dieses ein Problem sein könnte, wo man natürlich auf den Zulassungsstatus hinausmüsste, wenn ich zum Beispiel irgendwelche anderen Patienten habe, die Kontraindikationen gegen ein Medikament haben. Aber in diesem Fall halte ich es für nicht sinnvoll.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es ist ja die Frage, in welchen Punkten man vom Zulassungsstatus abweichen kann. Dass man sich an den Zulassungsstatus hält, dass wir das zum Beispiel nicht bei Patienten mit polyzystischem Ovarialsyndrom untersuchen, ist ja klar.

Ein bisschen muss man sich schon an den Zulassungsstatus halten. Die Frage ist, wann nicht und wie das begründet wird.

Prof. Dr. Harald Klein: Aber in diesem Fall sehe ich gar keinen Punkt, warum man postulieren sollte, dass ein Patient, der eine Metforminunverträglichkeit hat, nun auf Glitazone anders reagiert. Dafür sehe ich überhaupt keinen Hinweis. Das ist ja auch immer das Problem mit großen Studien. Große Studien bedeuten ja immer, dass ein Teil der Patienten schlechter fährt als ein anderer. Kann ich also aufgrund einer solchen Spitzfindigkeit verlangen, dass noch einmal eine große Studie gemacht wird, um diese Frage auszuschließen? Kann ich, wenn es eine große internationale Studie gibt – in den Ländern sind ja die Zulassungsvoraussetzungen unterschiedlich –, verlangen, jetzt muss ich noch einmal eine Studie, bei der ich wieder Patienten gefährde, machen, um genau diesem Punkt formell gerecht zu werden? Das verstehe ich nicht, warum man diese Hürde einbaut.

Dr. Reinhold Hübner: Ich möchte noch einen Punkt zur Ergänzung anführen. Wenn Studien zur Zulassung in den diversen Ländern durchgeführt werden, dann weiß man natürlich vorher nicht, welche Indikation am Ende wirklich zugelassen sein wird, also welcher Umfang einer Indikation zugelassen sein wird. Deswegen sind die Studien von der Patientenauswahl her im Allgemeinen breiter angelegt, wie in unserem Fall eben alle Diabetiker, und nicht nur solche, die Metforminunverträglichkeiten aufgewiesen haben. Dazu kommt, dass gerade bei internationalen Projekten, wie Herr Klein schon gesagt hat, natürlich ein allgemeiner oder breiterer internationaler Zulassungsstatus zugrunde gelegt wird. In unserem Fall ist in den USA die Zulassung schon immer breiter gewesen als in Europa. Deswegen ist auch in der PROactive-Studie die Patientenauswahl basierend auf diesem internationalen Indikationsspektrum erfolgt. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist: Patienten mit Diabetes, egal ob die eine Kontraindikation zu bestimmten Stoffen haben oder nicht, werden sich wohl nicht anders verhalten, wenn sie Actos oder ein anderes Glitazon bekommen, als wenn es solche Patienten sind, die nur ersatzweise ein Glitazon bekommen können, weil sie eben Kontraindikationen gehabt haben. Also müsste man zumindest diese Patientenpopulation voll dazuzählen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie meinen also, dass eine Übertragbarkeit von Patienten, die Metformin nicht vertragen, auf solche Patienten, die Metformin vertragen, gegeben ist?

Dr. Reinhold Hübner: Ja.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Gibt es für diese Übertragbarkeit eine Begründung?

Dr. Reinhold Hübner: Gibt es eine Begründung für die gegenteilige Meinung?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein, so können wir das nicht machen. Es ist nicht möglich, etwas zu postulieren, dann zu sagen, dass etwas nicht vorhanden ist, und dafür eine Begründung zu suchen. Man muss ja eine Begründung suchen – so gehen wir mit Begründungen in der Wissenschaft um – für das Vorhandensein einer Tatsache und nicht für das Nichtvorhandensein. Es ist sehr schwierig, für das Nichtvorhandensein einer Tatsache eine Begründung zu finden. Häufig ist das gar nicht möglich. Es geht also darum, ob es solche Begründungen für die Übertragbarkeit gibt.

Dr. Daniela Seidel: Ich möchte genau an der Stelle einhaken. Es gibt eine Begründung, warum die Daten übertragbar sind, und die findet sich für Rosiglitazon in dem EPAR-Report von der EMEA. Dort wurde nämlich auf Patienten geguckt, die auf Metformin gastrointestinale Nebenwirkungen haben, eine der typischen Unverträglichkeitsreaktionen, ob die in Bezug auf Blutzuckersenkung, also Effektivität, anders reagieren als solche, die diese gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht hatten – genau das ist dokumentiert –, und ob die Blutzuckerwirkung bei beiden Gruppen genau die gleiche ist. Das ist für mich genau ein Teil der Begründung, den Sie verlangen. Das ist dokumentiert in dem EPAR-Report und dort auch für alle nachzulesen.

Ich wollte noch ein bisschen weiter ausholen. Ich kann mich nur dem anschließen, was Herr Klein und Herr Hübner gesagt haben. Ich glaube, es geht nicht um die wirklich klaren Kontraindikationen, Herzinsuffizienz usw. Unser primärer Ansatz ist der spezielle Punkt Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin im Rahmen der Monotherapie oder bei Kombination mit SU, wo letztendlich erst diese Kontraindikationen gegen Metformin vorliegen, getestet sein muss, bevor man Patienten in der anderen Kombination untersucht. Ich glaube, hier haben wir wirklich viele Daten, die zeigen, es gibt keinen Grund anzunehmen, dass diese Patienten anders reagieren, ob sie eine Kontraindikation haben oder nicht.

Dr. Thomas Kaiser: Frau Seidel, eine Nachfrage: Wenn das untersucht werden konnte, also das Ausmaß der Blutzuckersenkung bei Patienten, die Metforminunverträglichkeit haben – ich sage jetzt nicht Kontraindikationen, weil die Kontraindikationen sich zwischen Metformin und Glitazon sehr stark überlappen; ich weiß gar nicht, ob es da einen großen Punkt gibt, wo man sagen könnte, es gibt bei Metformin eine große Kontraindikation, die es bei Glitazon nicht gibt, wo man sagen könnte, da sind die Daten noch übertragbar; ich denke, das ist der entscheidende Diskussionspunkt –, dann frage ich Sie: Woher kommen, wenn man das untersuchen konnte, also Patienten mit Metforminunverträglichkeit und ohne, die Daten? Wie konnte man die unterscheiden? Kommen die aus den Studien?

Dr. Daniela Seidel: Die kommen aus den Zulassungsstudien. Es wurde anhand von gastrointestinalen Nebenwirkungsmeldungen eine Subgruppenanalyse für die EMEA gemacht. Wer gastrointestinale Nebenwirkungen unter Metformin hatte, da wurde eben davon ausgegangen, dass das auf das Metformin zurückzuführen ist.

Dr. Thomas Kaiser: Was waren das für Studien? Wie waren die aufgebaut?

Dr. Daniela Seidel: Das waren Studien, wo Metformin untersucht wurde, entweder alleine oder in der Kombination mit Rosiglitazon. Den genauen Aufbau müsste ich Ihnen herausuchen, welche für diese Subgruppenauswertung genommen wurden.

Dr. Thomas Kaiser: Man müsste ja prüfen, ob diejenigen, die in der Monotherapie – genau um diesen Punkt geht es – Glitazone bekommen, wenn sie Metforminunverträglichkeit haben, anders reagieren als die, die Glitazonmonotherapie bekommen, die keine Metforminunverträglichkeit haben. Da frage ich mich, wie man das aus solchen Interventionsstudien herausholen möchte. Sie haben ja entweder einen Arm Glitazone ohne Metformin – da wüsste ich nicht, wie man aus der Beobachtung innerhalb der Studie, wo man nur Glitazon bekommt, Metforminunverträglichkeit lesen kann – und Sie haben einen anderen Arm mit Metforminbehandlung – da kann man natürlich lesen, wer Metforminunverträglichkeit hat, aber da wüsste ich nicht, ob die genauso reagieren auf Glitazone –. Das ist ja die Frage. Ich sehe das Argument, aber ich sehe noch nicht genau das Design und die Auswertung dieser Studien, die mir das bringen könnte.

Dr. Daniela Seidel: Ad hoc kann ich darauf nicht antworten, aber wir können gerne noch einmal nachlesen und die Antwort nachliefern.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das kann man ja nachliefern im Anschluss, wie genau die Studien aufgebaut waren, dass man hinterher daraus schließen kann, dass Patienten mit Metforminunverträglichkeit, die eine Monotherapie mit Rosiglitazon bekommen, ähnlich darauf reagieren wie Patienten, bei denen eine solche Metforminunverträglichkeit nicht besteht bzw. die keine haben, weil sie gar nicht Metformin erhalten.

Dr. Thomas Kaiser: Es geht natürlich dabei auch nicht nur um den einen Effektivitätsparameter Hb1c, sondern man muss gucken, ob die Übertragbarkeit für Nutzen und Schadaspekte gegeben ist. Sonst übervorteilt oder benachteiligt man natürlich ein Präparat, wenn es dort nicht gegeben ist.

Dr. Daniela Seidel: Sie wissen genau, dass es relativ schwierig ist, das im Nachhinein herauszubekommen. Wir haben eben im Vorhinein bei den Einschlusskriterien der Studien nicht spezifiziert, ob eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegeben war. Damit ist das einzige, das wir im Nachhinein gucken können, zu gucken, wer Nebenwirkungen hatte, und zu postulieren, dass der, wer die Nebenwirkungen hatte, letztendlich auf Metformin reagiert hat und die Nebenwirkungen durch Metformin hervorgerufen wurden.

Dr. Norbert Banik: Ich wollte zunächst etwas zur Diskussion zwischen Herrn Kaiser und Frau Seidel sagen, bevor ich zu meinem eigentlichen Punkt komme.

Ich glaube, Sie hatten gesagt, dass es aus den Studien herrührte, Metformin plus Rosiglitazon versus Metformin. Insofern ist sozusagen Ihr Postulat, dass es sich um Rosi mono gegen Metformin mono handelt und dass dieser Nachweis nicht möglich sei, nicht gegeben. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen, die auf Metformin hindeuten würden, würden in beiden Armen vorkommen können. Deshalb konnte man es auch da bewerten.

Darüber hinaus wollte ich zum Evidenzkörper, den wir hier zurate ziehen, sagen, was wir auch in unserer Stellungnahme dargelegt haben, dass sich die Zulassungsbehörden offensichtlich in der Lage sahen, aufgrund der in der Medical Community ansonsten vorhandenen Evidenz eine Zulassung zu erteilen, die enger ist, als die Zulassungsstudien sie vorgelegt haben, auch wenn bis auf diese minimale Ausnahme eine spezifische Untergruppenanalyse gar nicht möglich war. Das heißt, die Gesamtbewertung ist unter Hinzuziehung der Information zu Metformin zu Sulfonylharnstoffen, zu den Therapiegewohnheiten und den großen Studien, die bis dahin gemacht wurden, möglich gewesen. Danach noch solche großen randomisierten Studien, die dann dieses engere Gebiet untersuchen, anzustellen, ist sozusagen niemandem bisher als notwendig vorgeschwebt. Jetzt stehen wir vor dieser Situation. Warum kann man nicht genauso die Gesamtevidenz berücksichtigen, wie es die Zulassungsbehörde zum Zeitpunkt der Zulassung getan hat, und anschließend die in sowohl randomisierten als auch nicht randomisierten Studien hinzukommende Evidenz zusätzlich, sodass man wenigstens zum Zeitpunkt der Zulassung auf dem Gleichen aufbauen kann, was auch die Zulassungsbehörde bei der Beurteilung von Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zur Verfügung hatte?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Man kann es schon, aber die Frage ist, ob man es ohne Weiteres kann. Tatsache ist, dass wir den Nutzen dieser Präparate so beurteilen sollen, wie sie in unserem Land eingesetzt werden. Sie werden ja im Rahmen des Zulassungsstatus eingesetzt. Insofern muss man sich anschauen, ob und welche Aspekte der Zulassung auf die Voraussetzungen, die dafür infrage kommen, übertragbar sind. Das muss man sich schon anschauen. Also ohne Weiteres geht das nicht. Man muss sich angucken, was ja und was nein, und dafür muss derjenige, der etwas behauptet, der also sagt, ich glaube, das ist übertragbar, Begründungen liefern.

Uwe Lützelberger: Eine Schlussfolgerung einer Zulassungsbehörde steht ja im Raum. Das ist ja das, was Frau Seidel im Eingangsstatement gesagt hatte. Ich denke, wenn jetzt eine Nutzenbewertung stattfindet, dann müsste das auch mit berücksichtigt werden und zumindest von diesem Punkt aus weitergegangen werden, und wenn Sie es nur prüfen. Wenn Sie das nicht täten, dann würden Sie das, was die EMA bereits geschlussfolgert hat, ja bewusst ignorieren. Das ist doch sicherlich nicht im Sinne der Nutzenbewertung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es ist nicht das Ziel, irgendwelche Evidenz zu ignorieren. Es ist nur die Frage: Welche Evidenz nimmt man herein? Dafür muss man eine Begründung haben, warum man etwas anschaut und etwas anderes nicht.

Dr. Beate Wieseler: Ich möchte zunächst den Punkt von Herrn Lützelberger aufgreifen. Genau das tun wir nicht. Wir beziehen uns ja auf einen Zulassungsstatus und damit auf die Schlussfolgerungen, die die Behörden gezogen haben. Wie Herr Sawicki bereits gesagt hat, wir müssen unsere Bewertung im Rahmen der Zulassung machen, weil der G-BA im Rahmen der Zulassung seine Entscheidungen trifft.

Bezüglich der Diskussion, die vorher gelaufen ist, möchte ich klären, dass wir ja eigentlich die Frage, ob wir im Rahmen des Zulassungsstatus bewerten, auf die Frage der Metforminunverträglichkeit verkürzen. Kann ich dem entnehmen, dass Sie dem grundsätzlichen Ansatz, wir prüfen im Rahmen der Zulassung, zustimmen? Gerade bei den Glitazonen und dem Bereich Diabetes sind das ganz viele Faktoren, die den Zulassungsstatus ausmachen. Wir sagen, wir beziehen uns auf den Zulassungsstatus und berücksichtigen dann alle diese Faktoren. Bisher drehte sich die Diskussion nur um die Metforminunverträglichkeit. Entnehme ich dem, dass Sie grundsätzlich mit diesem Vorgehen einverstanden sind und die anderen Aspekte des Zulassungsstatus in der Berücksichtigung für unkritisch halten und jetzt ausschließlich die Frage der Metforminunverträglichkeit hier für diskussionswürdig halten oder sehen Sie das Problem breiter? Wir haben ja auch gewisse Kombinationen, die Kontraindikationen, Alters- und Dosisgruppen. Das sind ja alles Dinge, die den Zulassungsstatus ausmachen. All diese Dinge berücksichtigen wir ja bei dem Studieneinschluss. Wir diskutieren hier aber nur über Metforminunverträglichkeit.

Dr. Norbert Banik: Ich denke, dass es uns klar ist, dass das Institut als solches natürlich nur im Rahmen der Zulassung beurteilen kann, soll und darf. Aber worüber wir diskutieren – hier beschränken wir uns nicht ausschließlich auf die Metforminunverträglichkeit; das ist der erste Punkt der Diskussion –, ist die Evidenz, die da zu berücksichtigen wäre, und da spielt die Übertragbarkeit – da muss man alle Kriterien durchdiskutieren – eine Rolle. Da stimme ich Ihrer vorherigen Aussage zu: Das ist nicht ohne Weiteres möglich, aber es wäre zu prüfen. Da würde ich anregen – es ist klar, wir sind in der Beweisspflicht; das haben Sie richtig herausgestellt; wir haben das eine Beweissteinchen schon genannt –, mit der EMEA in Kontakt zu treten, um zu fragen, aufgrund welcher Evidenz sich die damals in der Lage gesehen haben, über die Zulassungsstudien hinaus, die diese Kriterien offensichtlich nicht enthielten, diese Zulassung so zu erteilen. Es gibt also offensichtlich diese Evidenz. Zumindest in den Behörden war sie einmal da, und in der medizinischen Praxis scheint sie auch da zu sein. Also wäre, um es nicht, wie Herr Lützelberger sagte, völlig zu ignorieren, die Möglichkeit, diese Evidenz zu suchen.

Dr. Daniela Seidel: Mein Kommentar hat sich fast erübrigt. Es ging in die Richtung: Wir haben Evidenz von zwei Seiten, einmal von der EMEA, die das wirklich in dem Statement

dargestellt hat, was ich anfangs bezüglich der Metforminunverträglichkeit diskutiert habe, und das andere sind natürlich die praktischen Erfahrungen, die ja auch Herr Klein aus Sicht der DDG und aus Sicht der behandelnden Ärzte dargestellt hat, dass hier beim pragmatischen Herangehen kein Unterschied zu erwarten ist und gesehen wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Bevor wir das weiter vertiefen, bitte ich um die Beantwortung der Frage von Frau Wieseler.

Dr. Daniela Seidel: Meine Antwort orientiert sich an dem, was Herr Banik gesagt hat. Natürlich sehen wir prinzipiell, dass die Nutzenbewertung im Rahmen der zugelassenen Indikationen erfolgen soll. Aber es ist zu prüfen, welche Evidenz dafür herangezogen werden muss. Die Evidenz, die dafür herangezogen wird, kann meiner Meinung nach durchaus auch aus Studien kommen, die nicht exakt im Rahmen der zugelassenen Indikation durchgeführt sind, vorausgesetzt, dass die Ergebnisse übertragbar sind. Das wird man für jeden einzelnen Punkt diskutieren und erörtern müssen. Von daher möchte ich es nicht nur auf die Metforminunverträglichkeit beschränken, obwohl ich der Meinung bin, dass das gerade in diesem Fall ein entscheidender Punkt ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich möchte an diejenigen, die die Stellungnahmen im Institut direkt bearbeitet haben, die Frage stellen, zu welchen anderen Aspekten schriftliche Einwände gekommen sind. Welche anderen Aspekte des Zulassungsstatus dürfen überschritten werden? Was wurde da außer Metforminunverträglichkeit genannt?

Dr. Marco Jost: Metforminkontraindikation und -unverträglichkeit war explizit von der Deutschen Diabetesgesellschaft genannt worden. Kombinationen mit Insulin und Herzinsuffizienz wurden nicht genannt. Das sind die Punkte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Alter?

Dr. Marco Jost: Wurde nicht genannt. Dosierung wurde auch nicht genannt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann bleibt ja nur die Metforminunverträglichkeit.

Dr. Beate Wieseler: Soweit ich die Stellungnahmen im Blick habe, denke ich auch, dass das der Punkt war, der explizit angesprochen wurde.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann können wir uns ja darauf fokussieren.

Dr. Thomas Kaiser: Es ist wichtig, Kontraindikationen und Unverträglichkeit voneinander zu trennen. Das ist nicht dasselbe, aber beide Aspekte sind in den Stellungnahmen genannt worden.

Prof. Dr. Harald Klein: Wenn es jetzt eine Studie mit nur Herzinsuffizienten gäbe, dann wäre es klar, dass die natürlich nicht herangezogen werden kann. Man kann natürlich nicht eine Studie ausschließen, weil zwei oder drei Herzinsuffiziente dabei waren. Die Studien haben ja immer nur einen gewissen Wert. Man muss ja immer noch einen gesunden Menschenverstand dabei haben und sagen, die kann ich so oder so beurteilen. Es gibt ja in der Medizin keinen Beweis. Da muss ich auf den Punkt zurückkommen: Was führt uns zu irgendeiner Annahme, dass Menschen, die auf Metformin mit Durchfall reagieren, hinsichtlich der Glitazone anders sind als andere Menschen? Gibt es dafür irgendeinen Hinweis?

Dr. Thomas Kaiser: Es gibt zunächst einmal die Annahme, dass Patienten, die für Nebenwirkungen empfänglicher sind, auch für Nebenwirkungen bei anderen Präparaten empfänglicher sind. Es geht hier nicht um die Übertragbarkeit allein für die Blutzuckersenkung, sondern es geht um die Übertragbarkeit gemessen an der Effektgröße für alle Nutzen- und Schadaspekte. Das heißt, wenn Sie bei solchen Patienten zwar die gleiche Blutzuckersenkung mit der gleichen Hypoglykämierate, möglicherweise auch in Langzeitstudien gleichen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse, aber bei solchen Patienten ein ganz anderes Nebenwirkungsprofil haben, dann bekommen Sie durch solche Studien ein falsches – es ist völlig unklar, in welche Richtung das geht, für oder gegen das zu evaluierende Präparat – Nutzen-Schaden-Verhältnis. Das ist das Problem. Das ist zunächst einmal eine plausible Annahme, die es zu widerlegen gilt. Andersherum: Es muss Evidenz herbeigebracht werden, dass Nutzen- und Schadaspekte für diese Patientengruppen identisch sind. Das ist nicht von der Hand zu weisen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich habe das noch nicht ganz verstanden. Sie würden also Patienten, die auch in die Studien eingeschlossen waren, die zum Beispiel eine Kontraindikation aufweisen, beispielsweise Herzinsuffizienz, wenn sie nicht in einem übertriebenen Ausmaß eingeschlossen wurden, mit berücksichtigen?

Prof. Dr. Harald Klein: Das müsste man meines Erachtens dann versuchen, herauszurechnen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wie?

Prof. Dr. Harald Klein: Ich sehe immer das Problem als Arzt. Wenn ich so vorgehe, wie Herr Kaiser das sagt, dass ich pro Präparat hunderte von Studien brauche – in jedem Land sind die Zulassungsbedingungen anders. Die Zulassungsbedingungen ändern sich. Es kann sein, dass jetzt eine Studie initiiert wurde, um genau all die Punkte abzuklären, die Herr Kaiser genannt hat, und bis dahin gibt es diesen Zulassungsstatus in Deutschland gar nicht mehr. Bei allen Studien, die man macht, gibt es natürlich zwei Vergleichsgruppen, in der eine Vergleichsgruppe auch schlechter fährt, wenn ein Ergebnis herauskommt. Ich möchte einfach dem entgegenwirken, dass so viele Studien gemacht werden müssen. Das ist aus meiner Sicht

nicht nur wegen der Kosten, sondern auch vor dem Hintergrund, was damit für die Patienten verbunden ist, nicht gerechtfertigt aufgrund einer wackeligen Hypothese, dass möglicherweise jemand, der Kontraindikationen gegen Metformin hat, anders reagiert als einer, der die nicht hat. Wenn man das, was Herr Kaiser gesagt hat, jetzt noch einmal evaluieren wollte, müsste man ja gegebenenfalls diese Studien, die jetzt international gemacht worden sind, in dem gleichen großen Umfang wiederholen und vorher die Patienten befragen, ob sie Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Metformin haben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Mir ging es um die Herzinsuffizienz, ob Sie solche Studien insgesamt ausschließen würden.

Prof. Dr. Harald Klein: Wenn eine Studie nur mit Herzinsuffizienten gemacht worden wäre, dann kann man die natürlich nicht mit einbeziehen, weil dort sicherlich das Risikoprofil anders ist. Aber bei anderen Studien würde ich versuchen zu gucken, was da herauskommt. Kann man irgendwie herausbekommen, welchen Einfluss diese Herzinsuffizienz möglicherweise auf diese Studie gehabt hat? Wenn ich das kann, dann würde ich sie berücksichtigen.

Dr. Reinhold Hübner: Ich möchte diesen Punkt gerne vertiefen und eine Lanze für eine breite Betrachtung der vorhandenen Evidenz brechen, die auch über die aktuell gültige Zulassung hinaus mit erfasst wird. Die Statuszulassung ist fließend. Wir haben ja vor Kurzem weitere Indikationen zugelassen bekommen, was ja auch ein Grund war, ein weiteres Amendment von Ihrer Seite herauszugeben. Beispiel: Die ursprüngliche Kontraindikation Insulin ist verändert und jetzt zu einer aktiven Indikation in Kombination unter bestimmten Bedingungen zugelassen worden. Hätte man nun von Anfang an alle derartigen Studien mit Insulinpatienten ausgeschlossen, dann wären die alle nicht in die Betrachtung gefallen.

Genauso ist es beim Thema Herzinsuffizienz. Da gibt es unterschiedliche Zulassungen, je nach Land, was den Ausschluss von NYHA-Stadien und die Aufnahme von NYHA-Stadien in bestimmte Studien betrifft. Das heißt, aus meiner Sicht sollte die Bewertung auf einer breiten Evidenzbasis erfolgen, sprich mit all den Patienten, die auch teilweise gegen heute gültige Zulassungen verstoßen, und man sollte dann im letzten Stadium eine präzise Fokussierung auf die gültige Zulassung vornehmen, also quasi die Quintessenz aus der Betrachtung der Gesamtheit der Daten für die heute damit zu behandelnden Patienten. Denn nur damit würde man vermeiden, dass die Wertung alle drei Monate veraltet ist, weil es wieder irgendwo eine neue Zulassung gibt. Das haben Sie auch bei Ihrer bisherigen Bewertung so ähnlich gesehen. Denn in dem ersten Berichtsplan ging es nur um die Bewertung von Glitazonen bei Diabetes. Erst im zweiten Amendment im Oktober 2006 kam die präzise Beschreibung und Einschränkung auf Patienten, die A, B, C oder D als Indikation haben.

Dr. Beate Wieseler: Ich möchte auf den Vorschlag zurückkommen, den Sie machen. Sie sagen ja, zunächst einmal alles anschauen und dann auf das, was der Zulassung entspricht, fokussieren. Dem entnehme ich, dass Sie schon die Notwendigkeit sehen, eine Aussage im Rahmen der Zulassung zu machen. Wir wollen ja für die Patienten, die gemäß Zulassung behandelt werden, eine ergebnissichere Aussage machen. Wir denken, dass die Ergebnissicherheit der Aussage im Rahmen der Zulassung leidet, wenn wir all die anderen Studien hereinnehmen. Angenommen wir nehmen die Studien mit Patienten mit Herzinsuffizienz in unsere Betrachtung hinein, dann machen wir eine verzerrte Aussage, die einen erhöhten Schaden darstellt, die so nicht gerechtfertigt wäre, weil nämlich die Herzinsuffizienz genau eine Kontraindikation ist.

Ich halte fest: Sie haben auch die Notwendigkeit gesehen, eine fokussierte Bewertung im Rahmen des Zulassungsstatus vorzulegen. Ich denke, wir unterhalten uns dann im Grunde genommen nur noch darüber, wie dieses darüber hinaus aussehen kann. Wir haben ja auch schon im Amendment 2 oder 3 dargelegt, dass wir auch die Studien, die ausschließlich aufgrund einer Verletzung des aktuellen Zulassungsstatus nicht berücksichtigt werden, in dem Bericht zusätzlich erwähnen wollen. Das würde Ihrer Intention entgegenkommen, dass man einfach sieht, was sonst noch für Evidenz da ist. Wenn es zu einer Zulassungsänderung kommt, dann könnte man auf diese recherchierte Information zurückgreifen, um die Aussage, die im Fokus steht, um diese Evidenz zu ergänzen.

Dr. Reinhold Hübner: Im Prinzip stimme ich Ihnen zu. Trotzdem ist meine Ansicht immer noch die gleiche. Am Anfang sollte man die gesamte Evidenz betrachten. Es gibt ja auch Studien bei Herzinsuffizienz, die wichtige Information zur Safty liefern. Darüber wollen Sie ja auch eine Aussage treffen, das ist ja auch einer der Parameter. Wenn man von vornherein Patienten ausschließt, die Metformin nicht vertragen, dann hat man dazu ja keine Daten. Also Betrachtung aller Patienten, zumal auch im Einzelfall bestimmte Studien mit bestimmten Kontraindikationen gar nicht herauszurechnen gingen, und am Ende eine Fokussierung der Aussage aufgrund der Gesamtevidenz, die geprüft wurde: In Betrachtung der bei uns gültigen Zulassung lässt sich diese und jene Aussage treffen.

Dr. Beate Wieseler: Sie sagen, es müsste unser Interesse sein, Safty-Informationen zu diesen Patienten mit Herzinsuffizienz zu geben. Das sehe ich nicht als unsere Aufgabe an. Ich denke, diese Entscheidung hat die Zulassungsbehörde getroffen, dass es eine kritische Situation ist, dass diese Patienten insgesamt von der Behandlung nicht profitieren und dass das deshalb ausgeschlossen ist. Ich denke, es ist nicht unsere Aufgabe, das noch einmal zu überprüfen

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Den Zulassungsprozess zu wiederholen!)

und die Sicherheitsentscheidung noch einmal darzustellen.

Dr. Norbert Banik: Ich hatte zwei Fragen zu den IQWiG-Beiträgen, zunächst an Frau Wieseler und dann an Herrn Kaiser.

Frau Wieseler, Sie hatten gesagt, dass Sie im Sinn der Ergebnissicherheit mit Amendment 2 beginnend stärker fokussieren wollten. Darf man davon ausgehen, dass Sie in der relativ langen Zeit zwischen Amendment 1 und Amendment 2 das gesehen haben, dass es zur Ergebnissicherheit beiträgt? Ist also das Amendment 2 datengesteuert oder pur Erwartung, dass es zur Ergebnissicherheit beiträgt?

Dr. Beate Wieseler: Das ist nicht datengesteuert. Der Grund, warum ein längerer Zeitraum zwischen dem ersten Berichtsplan und dem ersten Amendment liegt, sind die Kapazitäten hier im Haus, das Projekt zu bearbeiten. Es ist also nicht datengesteuert, sondern es ist aus der grundsätzlichen Überlegung heraus entstanden, wie wir den Zulassungsstatus in der Projektbearbeitung adäquat berücksichtigen.

Dr. Norbert Banik: Zu dem einleuchtenden Vorschlag von Herrn Kaiser: Da würden wir ebenfalls sagen, in dieser Untergruppe der Patienten mit den gastrointestinalen Nebenwirkungen könnte man ja auch das übrige Nebenwirkungsprofil zum Beispiel als einen kleinen Anker für die theoretische Frage der möglicherweise größeren Anfälligkeit generell für Nebenwirkungen mit angucken, was die EMEA ja auch gemacht hat. Würde das heißen, dass Sie die möglichen Schadaspekte auch nur strikt innerhalb des Zulassungskriteriums untersuchen möchten oder untersucht haben? Sie hatten ja gesagt, dass das so wäre. Darf ich das dem entnehmen, oder ist die Entscheidung noch nicht gefallen?

Dr. Thomas Kaiser: Natürlich gilt die Beschränkung auf die Population, für die es zugelassen ist, oder den bestimmungsgemäßen Gebrauch, wofür es zugelassen ist, für Nutzen- und Schadaspekte. Wir werden jetzt nicht Nutzenaspekte aus Studien beschreiben, wo Patienten mit Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden, und die Schadaspekte aus Studien mit Patienten mit Herzinsuffizienz einbeziehen und so dann ein verzerrtes Bild geben. Das kann nicht sein. Es geht natürlich darum, innerhalb des Zulassungsstatus ein objektives Bild zu liefern. Das ist das Ziel.

Dr. Norbert Banik: Das bezieht sich nicht nur auf Herzinsuffizienz, sondern auch auf die anderen Kriterien, die wir genannt haben?

Dr. Thomas Kaiser: Ja.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wichtig für uns ist vor allem, dass man ein systematisches Vorgehen dabei zugrunde legt und nicht quasi nach Gefühl, indem ich sage, bei dieser Beschreibung der Indikation mache ich das so, bei der anderen mache ich das anders. Es kann nicht aus einem Gefühl heraus entstehen, auch nicht aus einem klinischen Gefühl heraus. Man muss irgendwie begründen, warum man so vorgeht und nicht anders.

Sonst wird das Verfahren nicht transparent und vor allem auch nicht konsistent mit anderen Verfahren.

Dr. Daniela Seidel: Ich wollte ein konkretes Beispiel für die Einschränkung der Evidenz geben, die aus meiner Sicht gegebenenfalls fragwürdig ist. Das ist aus GSK-Sicht die ADOPT-Studie. Das ist eine Studie in der Monotherapie, vier Jahre lang direkter Vergleich von oralen Antidiabetika. Letztendlich ist es eine große, lange Studie, eigentlich eine Studie, die auch aus Sicht des IQWiG große Relevanz haben sollte. Da gerade bei der Studie auch wieder dieses bereits mehrfach diskutierte, aus meiner Sicht etwas kleinliche Kriterium der Metforminunverträglichkeit nicht erfüllt ist, erfüllt diese wichtige Studie nicht die Kriterien des IQWiG. Diese Evidenz komplett unberücksichtigt zu lassen, widerspricht meinem wissenschaftlichen Gefühl und meinem Gefühl für die Richtigkeit.

Dr. Thomas Kaiser: Zu dem Punkt Beliebigkeit, systematisches Vorgehen: Herr Klein, zwei Situationen muss man zunächst einmal trennen, nämlich einerseits Studien, die tatsächlich vollständig außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs liegen, beispielsweise mit einer nicht zugelassenen Dosierung oder mit einer Kombination, die so nicht zugelassen ist, durchgeführt wurden. Daneben beschreiben Sie eine andere wichtige Situation, nämlich es ist ein Mischkollektiv eingeschlossen worden oder irgendwie ist die antidiabetische Behandlung, die vorher bei dem Patienten eingesetzt wurde, weitergeführt worden, und additiv gibt man jetzt das Prüfpräparat im Vergleich zu einem anderen Prüfpräparat oder zu Placebo. Jetzt haben Sie gesagt, man sollte überprüfen, ob die Patienten, bei denen der Zulassungsstatus nicht erfüllt ist, einen Einfluss auf das Ergebnis haben. Dazu zwei Fragen:

Erstens: Wie soll man es prüfen, also welche Informationen muss in den Studien dazu vorhanden sein, vielleicht Subgruppenanalysen?

Zweitens: Was würden Sie, wenn es nicht der Fall ist, was häufig der Fall ist, dass man tatsächlich das prüfen kann, wenn die Informationen in den Studien nicht da sind, zum Beispiel solche Subgruppenanalysen für die Patienten oder ohne die Patienten nicht vorliegen, dann vorschlagen, wie man es macht? Gibt es zum Beispiel eine fixe Grenze, wo man sagt, 5 %, 10 %, 20 % der Patienten dürfen dieses Kriterium nicht erfüllen, und dann halten wir diese Studie noch für hinreichend ergebnissicher? Oder hängt das vielleicht von dem Prozentsatz der Patienten in der Studie und dem gemessenen Effekt in der Studie ab?

Prof. Dr. Harald Klein: Es wäre das Beste, wenn das durch eine Subgruppenanalyse herauszurechnen wäre.

Einen Prozentsatz zu nennen ist sicherlich schwierig. Angenommen, man würde jetzt ADOPT mit Metforminunverträglichkeit wiederholen, dann könnte ja jemand sagen, da waren doch ein paar Patienten dabei, die das falsch angegeben haben. Dann haben wir wieder ein Problem. Dann könnte man sagen, das können wir alles nicht verwerten. Ich denke, wenn ein

paar Patienten mit Herzinsuffizienz möglicherweise mit in dieser Studie sind, aber die in dem Gesamtkollektiv keine wichtige Rolle spielen können, dann sollte man eine solche Studie berücksichtigen können.

Dr. Thomas Kaiser: Was heißt „ein paar“? Heißt das von 1000 Patienten 3, heißt das von 1000 Patienten 100?

Prof. Dr. Harald Klein: Wenige. Wie soll ich das festlegen?

Dr. Thomas Kaiser: Genau das ist das Problem. Wo fangen wir dann an, nicht beliebig zu werden?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Man könnte dann ja solche Best-Case / Worst-Case-Szenarien machen. Was würde passieren, wenn diese Patienten diesen Effekt gar nicht hätten? Das könnte zum Beispiel gemacht werden. Das wird nur in den wenigsten Fällen in den Studien vorhanden sein.

Dr. Norbert Banik: Man könnte auch epidemiologische Kennzahlen zurate ziehen. Man könnte sagen: Wenn es der Teilpopulation entspricht, dann nimmt man diese Raten an und vergleicht damit, wobei dann natürlich nicht die Signifikanz das Maß der Wahl sein sollte, sondern Relevanz und Abwägung.

Dr. Thomas Kaiser: Zu dem Punkt, den Herr Sawicki genannt hat: Best-Case / Worst-Case-Szenarien müssen natürlich in diesen Studien vorhanden sein. Das muss uns vorliegen. Wir kennen ja nicht die individuellen Patientendaten und können damit nicht plötzlich solche Analysen rechnen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Du hast ja danach gefragt, was in den Studien angegeben werden müsste. Das war die Antwort.

Prof. Dr. Harald Klein: Zum Nutzen / Schaden: Sie sagten ja, man würde auch beim Schaden nur die Studien verwenden, die dem Zulassungsstatus entsprechen.

Dr. Thomas Kaiser: Für die Bewertung innerhalb des Zulassungsstatus sollte man sich generell auf Studien beschränken, die innerhalb des Zulassungsstatus sind.

Prof. Dr. Harald Klein: Ich will nur auf eine Gefahr hinweisen, die auch meinem klinischen Gefühl widerspricht. Wenn Sie das wirklich so täten und jetzt kommt das mit den Knochenbrüchen heraus – das ist ja bei den Glitazonen eine unangenehme Sache –, dann finden Sie möglicherweise das bei diesen Studien nicht. Würden Sie dann sagen, das muss jetzt auch noch für die Population, die zulassungsgerecht behandelt wird, bewiesen werden?

Dr. Thomas Kaiser: Das ist eine hypothetische Frage, weil es ja Studien in ausreichender Größe innerhalb des Zulassungsstatus gibt.

Prof. Dr. Harald Klein: Das halte ich aber für gefährlich. Ich persönlich würde dafür jede Evidenz nehmen.

Dr. Daniela Seidel: Mich würde interessieren, Herr Kaiser, welche Studien in ausreichender Größe im Rahmen des Zulassungsstatus Sie kennen, wo zum Beispiel die Aussage zu den Knochenbrüchen verifiziert wurde.

Dr. Thomas Kaiser: Das gilt zum Beispiel für die PROactive-Studie. Die liegt ja innerhalb des Zulassungsstatus. Die ist kombiniert mit Insulin und inzwischen zugelassen.

Dr. Reinhold Hübner: Das ist heute. Damals, als sie gemacht wurde, war sie noch teilweise außerhalb des Zulassungsstatus. Deswegen plädiere ich für eine breitere Definition der Evidenz.

Dr. Thomas Kaiser: Die Bewertung bezieht sich auf den aktuellen Zulassungsstatus. Sie fordern jetzt hoffentlich nicht, dass der Zulassungsstatus zu Beginn der Studie für den Ein- oder Ausschluss der Studie entscheidend ist. Das kann ja nicht sein. Das konterkariert das ja noch viel mehr.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Man muss sich anschauen, ob das Vorgehen nachvollziehbar ist und nicht eine Evidenz, die verwertbar wäre, ohne einen Fehler zu machen, ausschließt, die dann zu einer Änderung der Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss beiträgt. Es ist ganz klar, dass wir uns an die gesetzlichen Vorgaben halten müssen. Das muss sowohl für das Institut als auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss gelten. Der Gemeinsame Bundesausschuss muss ja unsere Empfehlung als tragende Gründe für seine Beschlüsse verwenden können. Sonst macht das Ganze keinen Sinn.

Insofern möchte ich nun die Diskussion zusammenfassen. Vielleicht können Sie im Anschluss an meine Zusammenfassung sagen, ob Sie damit einverstanden sind.

Dr. Beate Wieseler: Wir schlagen vor, dass wir kurz unser Vorgehen erläutern, wie wir es jetzt mit dem Bericht planen. Dafür hatten wir eine Abbildung vorbereitet.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich kann ja trotzdem eben die Diskussion zusammenfassen. Dann können Sie sagen, ob Sie damit im Prinzip einverstanden sind. Anschließend können wir uns ansehen, wie man da vorgeht.

In der Regel gehen wir nach dem Zulassungsstatus vor, weil wir davon ausgehen müssen, dass die Präparate später so eingesetzt werden. Dafür ist ja auch die Richtlinienentscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses gedacht. In der Regel werden sie im Rahmen und nicht

außerhalb des Zulassungsstatus eingesetzt. Es stellt sich nun die Frage, welche Evidenz man dazu nimmt. Im Prinzip ist es wünschenswert – das sagen alle –, dass man die Evidenz aus Studien hat, die den Zulassungsstatus abbilden. Das wäre ja das Beste, wenn man das hätte. Wenn man jetzt zum Beispiel Studien hätte, wo Patienten mit Osteoporose oder mit einem Risiko für Knochenbrüche ausgeschlossen sind, das wäre ja sehr wünschenswert. Dann könnte man noch genauer den Einsatz beurteilen. Jetzt ist die entscheidende Frage: Macht man keinen Fehler, wenn man auch Studien aufnimmt, die Patienten außerhalb des Zulassungsstatus einschließt? Diese Frage muss man beantworten.

Habe ich das richtig zusammengefasst oder würden Sie gerne daran etwas ändern?

Prof. Dr. Harald Klein: Sie haben mit der Osteoporose, die jetzt wahrscheinlich ausgeschlossen werden wird, ein hervorragendes Beispiel gebracht. Dann müsste man alle Studien wiederholen, auch die zum Hb1c, zu allen anderen Endpunkten, nur weil sich jetzt der Zulassungsstatus aufgrund dieser Osteoporosekontraindikation verändert hat. So kann man doch mit Studien gar nicht nachkommen. Das ist bei dieser Situation das Problem.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Deswegen habe ich gesagt, man muss sich anschauen, ob man einen Fehler macht, indem man solche Studien einschließt.

Dr. Beate Wieseler: In dem Fall würden wir Studien, die explizit Osteoporose einschließen, wenn die Osteoporose eine Kontraindikation ist, nicht berücksichtigen. Wir würden natürlich nicht die Studien, die diesen Osteoporosestatus nicht klären, in der gleichen Art und Weise behandeln. Die Kontraindikationen sind ja in den Ein- und Ausschlusskriterien abgebildet.

Prof. Dr. Harald Klein: Eine Studie dauert doch fünf bis zehn Jahre, und die Studien sind doch schon gemacht. Jetzt müssten Sie wieder eine Zehnjahresstudie machen, bei der Sie darauf achten, dass Sie diese Patienten ausschließen. Kein Mensch hat doch zu Beginn dieser Studien das berücksichtigt, weil es nicht gewusst wurde.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist ja richtig. Deswegen muss man sich anschauen, ob man im Prinzip bei allen Ein- und Ausschlusskriterien und außerhalb des Zulassungsstatus eingeschlossenen Patienten bezüglich der Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss einen Fehler macht. Wenn man die Gefahr sieht, dass man daraus einen Fehler ableiten könnte, zum Beispiel eine Studie einschließt mit Patienten, die fast alle eine Herzinsuffizienz haben, dann kann man das nicht machen, weil die Empfehlung fehlerhaft wäre. Deswegen muss man sich das genau anschauen. Aber Studien, die sich im Rahmen des Zulassungsstatus befinden, kann man erst einmal grundsätzlich ohne Weiteres einschließen.

Dr. Norbert Banik: Ich stimme Ihrer Zusammenfassung zu. Die Frage ist natürlich, ob man einen Fehler macht. Meine Zusatzfrage lautet aber: Kann man das beurteilen, wenn man sozusagen mit der kleinsten Menge beginnt, oder muss man nicht bei dieser Frage

automatisch mit dem Weiten beginnen, um dann im Sinne Fehlerabschätzung, Sensitivitätsanalyse zu beurteilen, woher welche Fehler kommen? Bis jetzt ist aber der Status, über den wir per Amendment 2 diskutieren, dass Sie – salopp gesagt – mit den Engsten überhaupt nur loslegen wollen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Darüber diskutieren wir gerade. Vielleicht passt das jetzt ganz gut, Herr Jost, wenn Sie den Vorschlag vorstellen, wie man mit dem Problem des Ein- und Ausschlusses umgehen könnte.

(Es wird eine Abbildung gezeigt)

Dr. Marco Jost: Wir haben hierzu eine Präsentation vorbereitet. Was den Studien- und Zulassungsstatus angeht, gibt es einen Studienpool. Das ist der Pool nach unseren Einschlusskriterien außer dem Einschlusskriterium Zulassungsstatus, also alles Typ-2-Diabetiker mit Pio- oder Rosiglitazon behandelt. Da würden wir gucken, ob der Zulassungsstatus erfüllt ist. Das sind dann die Studien, die in das Fazit der Nutzenbewertung einfließen. Auf der anderen Seite würden wir gucken, was mit den Studien ist, die den Zulassungsstatus nicht erfüllen oder bei denen die Erfüllung unklar ist. Hier würden wir gucken, ob die Studien klar nicht übertragbar sind. Für diese Studien erfolgt keine Bewertung. Als Nächstes würden wir gucken, ob die Übertragbarkeit unklar ist. Diese Studien würden separat gewürdigt werden – Stichwort: Metforminunverträglichkeit. Darüber hinaus würden wir nach Studien suchen, die eindeutig übertragbar sind, die dann in das Fazit der Nutzenbewertung mit einfließen.

Dr. Daniela Seidel: Woran würden Sie das festmachen, ob eine Studie eindeutig übertragbar ist oder ob die Übertragbarkeit unklar ist? Ich glaube, das ist das Entscheidende. Prinzipiell sieht das gut aus, aber wenn am Schluss dabei herauskommt, dass die Übertragbarkeit immer unklar ist, dann hilft uns das nicht weiter.

Dr. Marco Jost: Dafür müssen Belege eingebracht werden.

Dr. Thomas Kaiser: Das ist das, was Sie gerade erwähnt haben.

Uwe Lützelberger: Ich habe ein Verständnisproblem mit dem „eindeutig“. Ich habe das Methodenpapier 2.0 in Erinnerung. Ich kann es nicht auswendig aufsagen, aber Sie machen da so eine Graduierung, was das Fazit angeht. Sie sagen, Sie kommen entweder zu dem Schluss, es ist ein belegter Nutzen, oder Sie sagen, es gibt Hinweise für einen Nutzen, oder Sie sagen, es gibt Hinweise, dass kein Nutzen vorliegt. Sie haben ja im Fazit die Möglichkeit, eine Graduierung vorzunehmen. Dieses Schema suggeriert für mich aber, dass Sie nur zu dem eindeutigen Fazit „ein belegter Nutzen“ wollen. Ist das kein Widerspruch?

Dr. Beate Wieseler: Das sind zwei verschiedene Aspekte. Wir haben für das Fazit, wie im Methodenpapier beschrieben, die Möglichkeit darzustellen, es gibt einen Beleg und einen Hinweis für einen Nutzen. Das hat im Grunde genommen mit dieser Betrachtung nichts zu tun. Unabhängig davon möchten wir für die Studien, die den Zulassungsstatus nicht erfüllen bzw. für die die Erfüllung unklar ist, über das Ausmaß der Übertragbarkeit entscheiden. Eine Studie, die eindeutig übertragbar wäre, würde in das Fazit eingehen und könnte auch da zu einem Beleg führen. Das sind also getrennte Aspekte.

Dr. Norbert Banik: Ich möchte zu dem Schema fragen wollen, was auch Frau Seidel schon gefragt hat: Welches sind die Kriterien? Ich kann mir vorstellen, dass wir das jetzt nicht am Tisch beantworten können. Aber ich würde es wissenschaftlich für unbedingt erforderlich halten, dass das im Berichtsplan genau festgeschrieben wird, zu sagen, aufgrund welcher Kriterien und welcher Margen wir entscheiden wollen, ob es klar nicht übertragbar, unklar oder klar übertragbar ist, damit sich nicht wieder das berühmte Element der Subjektivität, über das wir hier schon öfter gesprochen haben, fortschreibt, sondern dass das geplant und vorher nicht datengesteuert im Berichtsplan niedergelegt wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich bin daran nicht beteiligt, aber ich denke, dass wir da so vorgehen werden, wie wir sonst auch vorgehen. Das heißt, es muss derjenige, der eine Übertragbarkeit behauptet, belegen, dass sich beide Patientengruppen – die Patientengruppe, die nicht dem Zulassungsstatus entspricht, und die Patientengruppe, die dem Zulassungsstatus entspricht, und zwar bezüglich eines bestimmten Parameters – ähnlich verhalten bei der Intervention, die bezüglich des Outcomeparameters zu untersuchen ist.

Dr. Norbert Banik: Wie stellen Sie sich das praktikabel vor? Die ganze Diskussion läuft ja – das ist methodisch das Schwierige – jetzt immer auf Studienebene. Das heißt, Sie müssten jetzt sozusagen auf Studienebene denjenigen, den Sie in der Beweislast sehen – zum Beispiel GSK –, anfragen, wie die Übertragbarkeit gesehen wird, bzw. ihm sagen, gib uns Belege für die Übertragbarkeit. Das müsste also im Nachgang auf Studienebene erfolgen. Das gibt keine generelle Evidenzentscheidung wieder, sondern es wird auf Studienebene passieren und würde ein ziemlich umfangreicher Prozess werden, das hinterher noch einmal zu bewerten, nämlich zu sagen: Haben wir Beweise, haben wir solche nicht? Sonst wissen wir ja nicht, welche nach Ihrer Einschätzung diesen Bedarf haben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich weiß nicht, ob ich Sie richtig verstanden habe. Wenn wir jetzt auf die Knochenbrüche bzw. Osteoporose rekurrieren, dann könnte man sich doch durchaus anschauen, wie sich die Patienten mit und ohne Osteoporose in bestimmten Studien verhalten haben. Dann kann man diese beiden Gruppen untereinander bezüglich des Outcomeparameters miteinander vergleichen. Das wäre aus meiner Sicht machbar.

Dr. Norbert Banik: Wenn die Daten erhoben sind, dann würde das dann auch eine Subgruppenanalyse erfordern, die gegebenenfalls noch nicht vorliegt, also gemacht werden müsste.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann wäre die Übertragbarkeit unklar.

Dr. Norbert Banik: Aber dann würden wir nicht die Gelegenheit bekommen, diese Frage durch eine Untergruppenanalyse zu klären?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann schaut man sich diese Studien, wo es unklar ist, getrennt an. Ein Problem entsteht nur dann, wenn diese Studien, die separat angeschaut werden, zu einer anderen Aussage kämen als die Studien, die man eingeschlossen hat. Kommen sie zu der gleichen Aussage, dann entsteht kein Problem. Aber wenn in diesen Studien etwas anderes herauskommt, dann muss man sich anschauen, was der Grund dafür ist.

Dr. Beate Wieseler: Ich möchte auf Ihre Frage zurückkommen, zu welchem Zeitpunkt die Übertragbarkeit zu klären ist und wie. Die Frage der Übertragbarkeit stellt sich ja für Aspekte des Zulassungsstatus. Wir haben ja eben gesagt, es gibt verschiedene Aspekte des Zulassungsstatus, nämlich Dosierung, Patientengruppe, Kontraindikationen, Metforminunverträglichkeit. Diese Dinge sind ja zum Zeitpunkt der Erarbeitung des Berichtsplans bekannt. Die Frage der Übertragbarkeit würde sich auf diese Aspekte beziehen. Die ist deshalb nicht auf Studienebene zu klären, sondern grundsätzlich auf der Ebene der Charakteristika dieses Zulassungsstatus. Das heißt, wir können hier jetzt für den Zulassungsstatus der Glitazone für die einzelnen Aspekte diskutieren, ob die Übertragbarkeit gegeben ist, wenn diese verletzt sind oder nicht. Wir würden zum Beispiel sagen – da waren wir uns ja eben einig –, die Ergebnisse bei einer Dosierung, die höher ist als die zugelassene, sind nicht übertragbar. Das heißt, dass wir bei Studien mit Patienten, die eine erhöhte Dosierung bekommen haben, keine Bewertung vornehmen. Wenn Sie der Meinung sind, dass diese Studien übertragbar sind, dann würden wir Sie bitten, uns das im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan zu belegen. Bei den Punkten, wo die Übertragbarkeit unklar ist – das wäre jetzt hier zum Beispiel die Metforminunverträglichkeit –, würden wir Sie wieder in der Pflicht sehen zu belegen, dass diese Ergebnisse übertragbar sind. Ich denke, dass das auf einer grundsätzlichen Ebene zum Zeitpunkt der Stellungnahmen zum Berichtsplan möglich ist, sodass es nicht notwendig ist, das auf Studienebene zu lösen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aufgekommen ist das zuerst, wenn ich mich richtig erinnere, bei unserem Bericht zur Blutdrucksenkung unter Gewichtsreduktion, als wir über Sibutramin gesprochen haben. Da wurde ja vehement von den Vertretern der Hersteller zu den Studien, die eine Blutdruckerhöhung bei Gewichtsreduktion unter Sibutramin gezeigt haben, vorgetragen, dass diese Studien außerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden.

Da war das ja genauso. Das heißt, da hat man diese Studien gesehen, und dann hat die zulassende Behörde gesagt, dass die Dosierung oberhalb einer bestimmten Grenze ist. Aber die Studien sind ja schon zu diesem Zeitpunkt gemacht worden. Das heißt, im Grunde ist uns das bei diesen Anhörungen aufgefallen. Das waren die Argumente der Hersteller, die gesagt haben, diesen negativen Aspekt wollen wir gar nicht sehen, weil da der Zulassungsstatus ja verletzt ist. Man muss immer aufpassen, dass man gleich entscheidet. Es kann nicht sein, dass man es hineinnimmt, wenn es einem passt, und dass man es nicht hineinnimmt, wenn es einem nicht passt. Deswegen braucht man eine Struktur, die man immer wieder durchhält, und das ist ein Versuch.

Prof. Dr. Harald Klein: Ich fände es gut, wenn es noch eine Box „Übertragbarkeit plausibel“ gäbe. Es ist sicherlich die reine evidenzbasierte Lehre, dass man alles mit Studien beweisen muss. Aber es gibt doch Dinge, die einfach plausibel sind. Wenn ich jetzt beispielsweise sage, es gibt in einer Studie ein paar Damen mit Osteoporose, und ich gehe nach dem Parameter, wie lange dieses Präparat bei der Blutzuckersenkung vorhält – dass dazwischen kein wesentlicher Zusammenhang ist, ist doch irgendwie auch evident. Da, finde ich, muss man irgendwo sagen können, es ist relativ plausibel, dass eine Übertragbarkeit da ist. Sie müssen doch sonst jedes Mal, wenn wieder eine neue Kontraindikation hinzukommt, weil irgendeine Nebenwirkung gefunden wird, wieder zurück. Das ist doch gar nicht praktikabel.

Dr. Beate Wieseler: Ich glaube, es besteht noch ein Missverständnis bezüglich dieser Kontraindikationen. Wenn eine Kontraindikation da ist, dann werden ausschließlich die Studien ausgeschlossen, die explizit mit Patienten mit dieser Kontraindikation gemacht wurden, nicht alle, in der drei Patientinnen mit Osteoporose drin sind.

Prof. Dr. Harald Klein: Ich bin jetzt nicht drin in der DREAM- oder ADOPT-Studie. Aber da ist ja wahrscheinlich die Knochendichte gar nicht gemessen worden. Wollen Sie diese Studie gleich in den Müll werfen, weil da ja solche Patienten drin waren?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein. – Nach Herrn Banik würde ich gerne fragen, weil wir die Zeit schon überschritten haben, ob es noch Argumente zu diesen Aspekten gibt, die noch nicht genannt wurden.

Dr. Norbert Banik: Ich wollte kurz zusammenfassen, weil ich dachte, dass wir in der Diskussion schon weiter gewesen wären. Nach dem Chart und der Diskussion von Frau Wieseler habe ich aber das Gefühl, dass wir überhaupt nicht weiter sind.

Sie haben vorhin gesagt, es ist zu überprüfen, inwieweit die Übertragbarkeit gegeben ist. Wir hatten gesagt, um das zu tun, müsste man möglichst weit beginnen und dann erst einschränken und nicht eng beginnen und dann vielleicht etwas dazu organisieren. Das wurde als Argument genommen zu sagen: Genau das haben wir vor. Seht auf unser Chart. – Wenn Sie es jetzt so machen, das aufgrund der Gesamtevidenz zu bewerten, dann sind wir überhaupt

keinen Schritt weiter, weil wir ja von vornherein wissen, dass Sie die Übertragbarkeit als unklar ansehen, weil wir ja, wie wir von der Historie wissen, diese Kriterien zum Nachweis nie erhoben haben. Das heißt, es ist von vornherein klar, wie das ausgehen wird: Alle Studien, die zum Beispiel zur Zulassung geführt haben, landen automatisch in dem Topf „Übertragbarkeit unklar“ bzw. „nicht übertragbar“. Damit haben wir am Evidenzkörper nichts gewonnen. Insofern ist die ganze Diskussion, die wir geführt haben, man muss es prüfen, mit dieser Vorgehensweise, mit dieser Methode, sozusagen ad absurdum geführt. Genau da kann man es nur unterstreichen, was Sie selbst gesagt haben: Man darf nicht das eine Mal das eine machen und das andere Mal das andere, wie es einem gefällt. Dann muss man strikt vorgehen und sagen: Welche Möglichkeiten, die Evidenz zu klären, habe ich? Wie Herr Klein bereits gesagt hat, ist es eben nicht nur die interne Evidenz in der Studie, sondern auch andere Evidenz.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das habe ich jetzt nicht verstanden, bzw. ich bin der Meinung, Sie haben Unrecht. Gehen wir einmal weg von der Metforminunverträglichkeit und nehmen eine ganz andere Studie, eine ganz andere Fragestellung. Sie haben Studien, die Patienten außerhalb der Indikation eingeschlossen haben bzw. sogar bei diesen Patienten durchgeführt wurden. Dann gucken Sie sich die an und sagen: Das ist übertragbar, weil es Belege für eine Äquivalenz der Patientengruppe bezüglich des zu betrachtenden Parameters gibt. Dann schließen Sie die in den Grundstudienpool ein. Bei den anderen sagen Sie, das ist etwas ganz anderes. Das ist eine ganz andere Patientengruppe. Die können ganz anders reagieren. Die schließen Sie natürlich aus, denn sonst würden Sie einen Fehler machen. Dann bleibt eine Studiengruppe über, bei der Sie es nicht wissen. Es kann sein, es kann nicht sein. Da schlagen halt die Kollegen vor, sich das anzuschauen, was dabei herauskommt, und sie nicht auszuschließen, sondern sich getrennt anzugucken, damit man gegebenenfalls schaut, ob es zu unterschiedlichen Aussagen kommt. Was ist daran Ausblendung von Evidenz? Ausgeblendet wird doch nur dort, wo man sagt: klar nicht übertragbar. Das wollen Sie ja auch ausblenden. Wir alle sind doch der Meinung, dass wir das ausblenden wollen. Alles andere wird nicht ausgeblendet. Da, wo nicht eindeutig Übertragbarkeit belegt ist, betrachtet man das nicht zusammen, sondern zunächst separat. Warum macht man durch ein solches Vorgehen einen Fehler? Warum würde ein solches Vorgehen gegebenenfalls zu einer Falschaussage führen?

Dr. Norbert Banik: Wir waren uns doch einig, dass wir bei allen Verfahren die maximal verfügbare Evidenz berücksichtigen wollen. Ich finde, dass das jetzt gewählte Vorgehen nicht ergebnisoffen ist, weil wir bereits da, wo wir hier und heute am 18. Juli stehen, wissen, dass die intrinsische Bewertung aus den Studiendaten selber bezüglich der Übertragbarkeit nicht möglich ist. Also müssen wir es mit anderen Kriterien tun. Deshalb war ja meine Frage: Anhand welcher Kriterien wollen Sie es tun? Legen Sie diese dann auch bitte im Berichtsplan fest. Das wurde abgelehnt mit der Begründung: Wir wissen ja, was wir beurteilen. Wir haben ja alle Studien da. Wir werden also die Beurteilung nicht neu vornehmen und auch keine Kriterien festlegen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das habe ich so nicht verstanden.

Dr. Beate Wieseler: Ich habe das auch nicht verstanden. Erst müssen wir fragen, welche Kriterien wir betrachten. Das sind die Aspekte des Zulassungsstatus, weil nur die uns Probleme machen.

(Dr. Norbert Banik: Das sind doch keine Kriterien!)

– Richtig, das sind die Aspekte, es sind keine Kriterien. – Als Kriterien legen wir das an, was normalerweise in der evidenzbasierten Medizin als Beleg betrachtet wird. Wenn Sie diese Subgruppenanalysen mit Patienten mit und ohne Metforminunverträglichkeit haben, dann würde ich Sie bitten, uns die zur Verfügung zu stellen, weil das gegebenenfalls ein Beleg für eine Übertragbarkeit ist, aber das muss man sich anschauen. Ich sehe vollkommen Ihr Problem, dass diese Daten in den Studien häufig nicht erhoben sind, aber das führt zu der Situation, dass wir keinen Beleg haben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Man kann schon konstruieren – das ist sehr konstruiert –, dass aufgrund Metforminunverträglichkeit Patienten häufiger Übelkeit haben. Eine Stauungsgastritis als Zeichen einer Herzinsuffizienz führt häufiger zur Übelkeit. Es kann sein, dass sich das bei Metforminunverträglichkeit verstärkt. Sie haben bei den Patienten, die Metformin nicht vertragen, einen sehr hohen Anteil von Patienten mit einer Herzinsuffizienz zumindest im Anfangsstadium. Das ist doch möglich, zumindest theoretisch. Warum nicht? Deswegen muss man sich das anschauen. Es geht mir darum, dass wir nicht immer bei allen Aspekten neu anfangen, ob uns das passt oder nicht, sondern man muss ein einheitliches Vorgehen festlegen, wie wir mit Studien außerhalb des Zulassungsstatus umgehen, und das dann auf alle Fälle anwenden, ob es demjenigen Hersteller oder demjenigen Vertreter einer bestimmten Meinung passt oder nicht. So müssen wir vorgehen. Ich denke, das ist doch ein machbares Ergebnis. Herr Banik, ich habe Ihrer Antwort auf meine erste Frage nicht entnommen, warum Sie glauben, dass man hier wesentliche Evidenz ausblendet.

Prof. Dr. Harald Klein: Die separate Würdigung geht doch nach diesem Schema gar nicht in das Fazit ein.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Warum nicht?

Prof. Dr. Harald Klein: Weil der Pfeil nur von „eindeutig übertragbar“ darüber geht und nicht von „separate Würdigung und Fazit der Nutzenbewertung“.

Dr. Beate Wieseler: Die separate Würdigung wird dem Fazit gegenübergestellt. Wir haben ja im Bericht eine Diskussion. Da werden wir das Ergebnis der separaten Würdigung dem Fazit gegenüberstellen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es würde ja nur von Bedeutung sein, wenn diese Studien eine andere Aussage liefern als die anderen Studien. Wenn die die gleiche Aussage liefern, dann haben wir kein Problem. Wenn sie eine andere Aussage liefern, dann ist das doch erst einmal ein Aufmerksamkeitskriterium in dem Sinne: Wenn man das jetzt so macht, dann kommt man zu etwas anderem, als wenn man die anderen Studien betrachtet. Dann muss man sich doch angucken, warum das so ist, das diskutieren und das dann gegebenenfalls denjenigen, die die Entscheidung treffen, mitteilen. Dann scheint es doch einen Einfluss zu haben, in welchen Studienpool man hineinschaut. Das kann man doch nicht ausblenden. Man kann es doch nicht künstlich zusammenfassen, weil augenscheinlich diese beiden Studienpools heterogen sind.

Uwe Lützelberger: Was Herr Klein meint, ist sicherlich, dass man einen Link herstellen sollte, dass auch im Fazit verdeutlicht wird, an welchen Stellen es vielleicht noch Unklarheiten gibt, und zwar mit Verweis auf den entsprechenden Teil in der Diskussion, damit der Leser, der nur das Fazit liest – davon gibt es sicherlich nicht wenige –, zur Kenntnis nimmt, dass da noch Felder sind, die für das IQWiG nicht ohne Weiteres zu beantworten gewesen sind. Das wäre der dogmatische Weg, wie man diesen Link herstellen könnte. In anderen Berichten machen Sie das ja auch. Sie schreiben dort hinein: Wir kommen zu dem und dem Ergebnis, aber das schließt nicht aus, dass ... weil wir da und da nicht genug Studien haben. So machen Sie das ja auch in anderen Berichten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Die Befürchtung, dass irgendwelche wesentliche Evidenz ausgeschlossen, ausgeblendet werden soll, ist grundlos. Das haben wir bisher nie gemacht, und das werden wir auch zukünftig nicht machen. Das Ziel dieses Vorgehens ist, Studien, die gegebenenfalls zu anderen Aussagen kommen können, getrennt zu betrachten, damit in diesem Bericht eine Heterogenität der Aussage – nur dann ist es von Bedeutung – klar wird.

Dr. Reinhold Hübner: Im Prinzip ist so eine Operationalisierung natürlich sehr sinnvoll und auch für alle Verfahren im Sinne der Gleichbehandlung notwendig. Was mir ein bisschen unklar ist, ist die fehlende Definition, was „klar nicht übertragbar“ ist, was in der Mitte steht, also „unklar“, und was „eindeutig übertragbar“ ist. Das gehört eigentlich noch dazu. Für mich heißt „klar nicht übertragbar“ eine Studie bei PCOD oder bei einer ganz anderen Indikation oder mit einer Dosis, die dreimal höher ist, weil ich da andere Ergebnisse habe. Das ist eigentlich sinnvoll. Dann wird es schwieriger zu sagen, was unklar und was eindeutig übertragbar ist. Frau Wieseler, Sie hatten vorhin gesagt, Sie wollten dazu im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan entsprechende Informationen einholen, also dass die Firmen dann quasi nachweisen sollen, in der und der Studie sind die Daten, obwohl gegen bestimmte Einschlusskriterien verstoßen wurde, übertragbar oder nicht übertragbar. Wie soll das geschehen? Jetzt ist ja diese Anhörung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein, wir haben ja jetzt zwei Anhörungsverfahren. Das heißt, es wird aufgrund dieses Berichtsplans ein Vorbericht erarbeitet. Dann wird gegebenenfalls ein Studienpool gebildet, wo wir sagen, es ist nicht klar, ob die Übertragbarkeit gegeben ist oder nicht. So etwas wird ja passieren. Dann kann es sein, dass jemand sagt, für mich ist das ganz anders. Ich glaube, dass von diesen Studien, die Sie da aufgeführt haben, zwei sehr wohl übertragbar sind, und ich kann das auch belegen. Dann kann man zum Zeitpunkt des Stellungnahmeprozesses zum Vorbericht darüber diskutieren. Das ist ja das Ergebnis. Das ist nicht heute Stand der Diskussion, denn erst einmal muss man sich anschauen, wie wir vorgehen oder welches Ergebnis dieser Methodik dann zustande kommt.

Dr. Reinhold Hübner: Mein Verständnis ist, dass jetzt ein neuer Berichtsplan oder eine Überarbeitung zum Berichtsplan erstellt wird, die dann aber auch noch einmal diskutiert werden müsste, damit man diese Punkte noch einmal hinterfragen kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das machen wir nicht. Wir machen nicht drei Stellungnahmeverfahren. Wir machen immer mehrere Schleifen und immer noch eine Schleife. Immer wieder wollen die Hersteller über das Ministerium erreichen, dass wir noch eine Schleife machen. Wir machen nicht drei Anhörungsverfahren. Wir machen zwei. Es findet noch ein Anhörungsverfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Man kann hinterher, wenn nach dem Abschluss des Prozesses noch etwas unklar ist, noch einmal auf Antrag eine Wiederaufnahme des Ganzen erreichen. Jetzt sind so viele Möglichkeiten, zu allem Stellung abzugeben, dass es reicht. Sonst ist es wirklich eine Verzögerung des ganzen Prozesses, das nicht mehr der Verbesserung der Ergebnisse dient, sondern nur noch einem Bremsen des gesamten Vorgehens.

Dr. Thomas Kaiser: Eine Bemerkung dazu: In dem Amendment 3 war ja auch schon darauf hingewiesen worden, dass mit Studien außerhalb des Zulassungsstatus gesondert umgegangen wird, dass diese separat dargestellt werden. Es ist in den Stellungnahmen ja auch erwähnt worden, dass für einen bestimmten Aspekt, nämlich für die Metforminunverträglichkeit – zum Teil wurde das mit Kontraindikationen zusammengetragen –, die Übertragbarkeit eigentlich als gegeben angesehen wird, tatsächlich sogar mit dieser Begriffsbenutzung. Insofern bestand bereits jetzt die Möglichkeit zu sagen, wir sehen aber eigentlich auch die Übertragbarkeit für eine Kombination mit dem Präparat x, y, z gegeben, und zwar unter Herbeiführung von bestimmter wissenschaftlicher Literatur. Die Möglichkeit hat bestanden. Wir finden es aber in den Stellungnahmen über die wissenschaftliche Literatur nicht.

Dr. Beate Wieseler: Eine Ergänzung zu Herrn Hübner: Es besteht natürlich grundsätzlich in den Stellungnahmeverfahren die Möglichkeit für Sie, die Übertragbarkeit für alle Aspekte des Zulassungsstatus zu belegen und nicht nur auf Basis des Vorberichts für die Studien, die in die separate Würdigung gegangen sind, wo wir gesagt haben, es gibt keinen Beleg für die Übertragbarkeit. Sie konnten also schon jetzt zum Berichtsplan und auch in zukünftigen Verfahren zum Zeitpunkt des Berichtsplans zu diesen Aspekten Stellung nehmen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Außerdem haben wir gesagt, dass, wenn Sie im weiteren Prozess, auch wenn das Stellungnahmeverfahren jetzt abgeschlossen ist, eine solche Evidenz einreichen wollen, sie uns willkommen ist, und wir werden sie auch berücksichtigen. Das ist nicht formalistisch, da fällt das Beil und danach gucken wir uns das nicht mehr an, sondern das machen wir schon.

Dr. Daniela Seidel: Das wäre genau mein Punkt. Wir hatten ja die Diskussion Metforminunverträglichkeit. Hier hätten wir also die Möglichkeit, noch einmal von unserer Seite etwas nachzureichen, um zu versuchen, zu belegen, dass es übertragbar ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie haben mehrere Möglichkeiten, etwas nachzureichen, formell zum Zeitpunkt des Vorberichts. Wenn Sie zum Beispiel sehen, dass wir eine Studie als nicht übertragbar eingestuft haben und Sie aber der Meinung sind, dass die Ergebnisse sehr wohl übertragbar sind, dann können Sie das anmerken. Sie können aber auch schon im Vorfeld etwas einreichen – es geht ja um die Metforminunverträglichkeit. Das werden wir auf keinen Fall ausblenden; das haben wir bisher auch nie gemacht. Uns geht es hier um ein einheitliches und transparentes Verfahren, wie wir mit Evidenz, die in Studien außerhalb des Zulassungsstatus erbracht wurde, umgehen. Das ist jetzt unser Vorschlag. Das ist das erste Mal, dass wir das so machen. Insofern ist es gut, dass wir uns die Zeit dafür nehmen, um darüber zu diskutieren. Das könnten wir dann auf alle anderen Prozesse ähnlich übertragen.

Damit ist der Tagesordnungspunkt 1 abgeschlossen.

(Unterbrechung von 11:20 bis 11:25 Uhr)

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir setzen die Erörterung fort.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 2:

Surrogatparameter (Mikroalbuminurie, Intima-Media-Dicke)

Herr Jost, bitte sagen Sie etwas zur Einführung.

Dr. Marco Jost: Hier gab es eine Stellungnahme der Firma Takeda. Im Fazit wurde gefordert, dass man auch die Mikroalbuminurie und die Intima-Media-Dicke bei der Nutzenbewertung als valide Surrogatendpunkte einschließen sollte, um klinische Endpunkte wie Gesamtmortalität, Herzinfarkt etc. zu ersetzen. Dazu gab es unterschiedliche Belege von Übersichtsarbeiten, weniger auch konkrete Interventionsstudien. Können Sie noch etwas zur Validität der Surrogatendpunkte sagen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Bevor Sie darauf eingehen, weise ich darauf hin, dass wir Surrogatendpunkte grundsätzlich nicht ausschließen. Allerdings sind Surrogatparameter keine direkten patientenrelevanten Endpunkte. Insofern werden sie im Institut dann betrachtet, wenn ihre Validität belegt ist. Man muss also nicht die Invalidität, sondern die Validität belegen, dass tatsächlich aus dem Surrogat auf den Endpunkt geschlossen werden kann. Das Beispiel, das wir immer verwendet haben, ist bei Typ-1-Diabetes der Hb1c-Wert. Das ist ein valides Surrogat für die Entwicklung von mikrovaskulären Komplikationen.

Dr. Reinhold Hübner: Diese Surrogatparameterdiskussion, die wir eingeworfen haben, dient nicht dem Ersatz der anderen von Ihnen angegebenen Endpunkte, sondern der Ergänzung. Man kann sie vielleicht auch als intermediate endpoints bezeichnen. Sie haben in Ihrem Berichtsplan ja durchaus eine offene Formulierung gewählt: Als Zielgrößen werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen. Und dann kommen die Therapieziele. Wir sind der Ansicht, dass man zur Beurteilung zum Beispiel einer kardialen Morbidität oder nichtkardialen Morbidität, gerade gefäßbedingt, durchaus die vorgeschlagenen genannten Surrogatparameter einsetzen kann, insbesondere die Mikroalbuminurie. Aus unserer Ansicht gibt es – das haben wir in der Stellungnahme zum Beispiel mit Arbeiten von Parving und von Dinneen belegt – durchaus schlüssige Beweise, dass ein Zusammenhang zwischen Mikroalbuminurie und dem Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen und kardiovaskulärer Mortalität besteht. Die entsprechenden Daten haben wir beigefügt. Unser Credo lautet also: Erweiterung des gesamten Evidenzspektrums auch um Studien mit solchen Parametern und nicht allein die Fokussierung auf die von Ihnen genannten Zielgrößen Mortalität, Morbidität etc.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das Wesentliche für uns ist, dass man dann keinen Fehler macht, wenn man so etwas einschließt.

Dr. Thomas Kaiser: Dazu eine Nachfrage: Sie haben am Anfang gesagt, sie sollen die Parameter nicht ersetzen, wobei das eigentlich in dem Namen liegt, also Surrogatparameter, sondern sie sollen das ergänzen. Folgende Situation: Sie haben Ergebnisse sowohl zu dem Endpunkt selber als auch zu dem Surrogatparameter. Diese widersprechen sich. Wie sollen wir damit umgehen?

Dr. Reinhold Hübner: Ich glaube nicht, dass sich in unserem Falle diese Ergebnisse widersprechen.

Dr. Thomas Kaiser: Unabhängig davon, ob es sich in diesem Fall widerspricht oder nicht. Eine ganz generelle Überlegung dazu bitte.

Dr. Reinhold Hübner: Meine Überlegung wäre natürlich: Der höhere Wert ist der echte Endpunkt, also kardiovaskulärer Tod oder so etwas. Liegen aber dafür nicht ausreichend

Daten oder Studien vor, dann werden ergänzend auch diese Daten mit den Surrogatparametern zur Bewertung herangezogen, quasi als intermediate endpoint.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Die Albuminurie als Surrogat wofür?

Dr. Reinhold Hübner: Für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität zum Beispiel. Auch für renale Komplikationen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das heißt, Sie implizieren, dass durch eine Senkung der Albuminurie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erreicht wird?

Dr. Reinhold Hübner: Dass sie gezeigt werden kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Gibt es dafür einen Beleg, dass man durch eine Senkung der Albuminurie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und eine Blutzuckersenkung, also beides parallel, erreicht hat? Ich wiederhole: Durch eine Senkung des Blutzuckers – das ist ja ein blutzuckersenkendes Präparat – erreicht man eine Reduktion der Albuminurie und parallel dazu konsistent und gleichgerichtet eine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit?

Dr. Reinhold Hübner: Aus unserer Sicht ja, denn die eingereichten Daten, insbesondere die, die bei Diabetikern durchgeführt wurden, haben einen Zusammenhang zwischen der Mikroalbuminurie und der kardiovaskulären Morbidität gezeigt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Mir geht es nicht um einen Zusammenhang. Epidemiologische Zusammenhänge gibt es zwischen vielen Dingen. Es geht darum, ob die Intervention zu etwas führt.

Dr. Marco Jost: Man muss fragen: Ist das ein Risikobiomarker oder ein prädiktiver Biomarker? Dafür haben Sie viele Belege angeführt. Aber damit ist ja nicht belegt, dass die Mikroalbuminurie als Surrogatendpunkt dienen kann. Da muss man wirklich eine Studie haben, wo der klinische Endpunkt und der putative Surrogatendpunkt in einer Interventionsstudie untersucht wurden.

Dr. Reinhold Hübner: Diese Daten liegen vor. Die sind in den Meta-Analysen auch enthalten, die wir Ihnen als Review vorgelegt haben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Mir ist da kein einziges Zitat aufgefallen. Sagen Sie bitte ein Zitat, das Ihrer Meinung nach dieses belegt.

Dr. Reinhold Hübner: Zum Beispiel die Arbeit Dinneen, die den Zusammenhang zwischen Mikroalbuminurie und kardiovaskulärer Morbidität an einer Vielzahl von Studien, elf Studien, mit hohen Odds-Ratios von 2 bis 2,4 gezeigt hat.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nicht den Zusammenhang, der Einfluss. Wir sprechen jetzt hier nicht über einen Prädiktor bezüglich einer Prognose – da hätten Sie Recht –, sondern über ein Surrogat für einen therapeutischen Effekt. Das ist etwas anderes.

Dr. Thomas Kaiser: Vielleicht kann man das auf einen Punkt bringen – das soll nicht polemisch klingen: In epidemiologischen Studien sehen Sie auch den Zusammenhang zwischen grauen Haaren und kardiovaskulärer Mortalität. Aber Sie würden nicht sagen, ein Präparat, das die Haare schwarz färbt, reduziert die kardiovaskuläre Mortalität. Das ist ja die Frage, die wir uns beim Einsatz von solchen Medikamenten stellen: Reduziert der Einsatz des Medikamentes die kardiovaskuläre Sterblichkeit? Da reicht der Zusammenhang für einen solchen Parameter nicht aus, sondern man benötigt Studien, die zeigen, wenn man gezielt auf diesen Parameter geht, ein blutzuckersenkendes Medikament, das gezielt dort einen Effekt hat, versus ein anderes blutzuckersenkendes Medikament, das einen solchen Effekt nicht hat, hat zum Beispiel bei gleicher Blutzuckersenkung einen klaren Vorteil bezüglich der kardiovaskulären Mortalität, und das gilt nicht nur in diesem einen Fall, sondern übereinstimmend – das sind ja die internationalen Kriterien für valide Surrogatparameter –, gleichgerichtet für mehrere Fälle. Nach dieser Evidenzlage suchen wir. Die ist uns für die von Ihnen genannten Surrogatparameter nicht bekannt und geht auch aus Ihren Zitaten unseres Erachtens nicht hervor. Deswegen unsere Nachfrage, welches speziell auch aus Ihrer Ansicht, bezogen auf diese Kriterien, tatsächlich das belegende Zitat für genau diesen Punkt ist, nicht für den Zusammenhang. Den Zusammenhang gibt es für viele Sachen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es geht nicht um Prognose – das ist etwas anderes –, sondern es geht um den therapeutischen Effekt. Gegebenenfalls können wir auch die Intima-Media-Dicke nehmen; wir müssen uns jetzt nicht bei der Albuminurie aufhalten. – Da sehe ich jetzt keine Wortmeldungen. Es ist wirklich schwierig mit diesen Surrogaten, also zu belegen, dass ein valider Surrogatparameter anstelle des tatsächlichen Endpunktes verwendet werden kann. Da gibt es etwas. Beispielsweise ist der Hb1c-Wert in mehreren Studien dafür sehr gut gezeigt worden. Aber es sind alles Interventionsstudien. Man würde ja in der Diabetologie oder auch in anderen Feldern der Medizin niemals sagen, es reicht mir aus, wenn ein Zusammenhang zwischen etwas besteht, und dann reicht es für die therapeutische Effektivität. Das wäre ja zu wenig.

Dr. Reinhold Hübner: Dieses Vorgehen steht aber im Widerspruch zu Ihrem Vorgehen bei der Bewertung der Antihypertensiva, denn da erkennen Sie ja sehr wohl Surrogatparameter an wie GFR als Zeichen für Nierenendpunkte, die dort bei den Studien akzeptiert werden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Man hat ja in Interventionsstudien gezeigt, dass bei einer Senkung des Blutdrucks bei Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung man einerseits den Verlauf des Verlustes der Filtrationsrate, also Delta GFR, verkleinert und gleichzeitig das Risiko für die Dialyse oder für eine andere Nierenersatztherapie als den Endpunkt zumindest hinausschiebt. Das heißt, es sind Interventionsstudien gemacht worden, die belegt haben, dass beide Endpunkte, sowohl Surrogat – Änderung der GFR – als auch Notwendigkeit der Nierenersatztherapie, sich bei einer bestimmten Intervention gleichgerichtet und konsistent verändern. Damit ist aus meiner Sicht, wobei es auch hier im Institut abweichende Meinungen dazu gibt, die Änderung der glomerulären Filtrationsrate, wenn sie denn um eine bestimmte lange Zeit belegt wurde und tatsächlich von einer entsprechenden Größe ist, ein valides Surrogat für den Endpunkt Notwendigkeit der Nierenersatztherapie.

Dr. Thomas Kaiser: Es gibt nicht wirklich eine abweichende Meinung, sondern eine abweichende Interpretation, was diesen Parameter angeht. Es ist etwas anderes als ein Intermediärendpunkt. Es bildet im Grunde genommen direkt die Nierenfunktionsleistung ab. Das ist etwas anderes als ein Biomarker. Deswegen muss man diesen Parameter etwas anders betrachten. Sie haben im Grunde genommen eine klare Abbildung der Nierenfunktion.

Dr. Reinhold Hübner: Ziel des Ganzen ist ja die Nutzenbewertung der Glitazone. Es geht nicht um die Bewertung, was für eine Mortalität ich am Ende erwarte, sondern um den Nutzen. Es ist doch zweifelsfrei ein Nutzen, wenn ich bei einem Diabetiker die Mikroalbuminurie verringere und verbessere, wo ich Daten habe, dass damit seine Prognose am Ende besser ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann würde Sie einem Patienten mit Diabetes auch nichtsteroidale Rheumatika geben – die reduzieren die Albuminurie – zur Verhinderung seiner kardiovaskulären Mortalität, es gibt einen eindeutigen Einfluss von nichtsteroidalen Rheumatika auf die Albuminurie, oder andere nephrotoxische Substanzen, die die Filtrationsrate und damit auch die Albuminurie reduzieren? Wenn Sie sagen, das ist ein valider Surrogatparameter, dann müsste man alle Patienten mit Diabetes mit nichtsteroidalen Rheumatika behandeln.

Dr. Reinhold Hübner: Einspruch. Damit erkaufe ich mir natürlich Nebenwirkungen. Ich muss ja immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung treffen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Klar. Aber würden Sie sagen, man kann die kardiovaskuläre Sterblichkeit mit nichtsteroidalen Rheumatika reduzieren, aber man kauft sich damit ein paar gastrointestinale Blutungen ein, also machen wir jetzt nichtsteroidale Rheumatika plus Protonpumpenhemmer bei allen Patienten mit Diabetes?

Dr. Reinhold Hübner: Das ist nicht die Diskussion. Die Diskussion ist Nutzen oder Zusatznutzen von Glitazonen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Der Surrogatparameter ist Ihrer Meinung nach also abhängig von der Intervention?

Dr. Reinhold Hübner: Ich beeinflusse durch die Therapie mit dem Glitazon eine Mikroalbuminurie im positiven Sinne.

Dr. Daniela Seidel: Ich möchte einhaken: Es gibt Studien, wo gezeigt wurde, dass bei gleicher blutzuckersenkender Wirkung, zum Beispiel wenn ich Glitazone mit einem Sulfonylharnstoff vergleiche, die Mikroalbuminurie unter dem Glitazon stärker heruntergeht als Surrogatparameter. Die entscheidende Frage ist natürlich, wie es sich einen Schritt weiter auf den Endpunkt auswirkt. Da ist für mich die Frage, ob das vielleicht aus PROaktiv hervorgeht.

Dr. Reinhold Hübner: Das geht aus einigen unserer Studien hervor, wobei wir die Mikroalbuminurie verglichen haben mit Patientengruppen, die Metformin erhalten haben oder auch Kombinationen verschiedener Substanzklassen, dass unter Pioglitazon die Mikroalbuminurie am deutlichsten gesenkt wurde.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das sehe ich ja ein. Sie reduzieren die Albuminurie, ob Makroalbuminurie oder Mikroalbuminurie, ist ja egal. Aber was bedeutet das? Sie machen dann einen indirekten Schluss und sagen: In epidemiologischen Studien gibt es einen Zusammenhang, und daraus schließe ich, dass ich ein positives Ergebnis habe. Aber in diesem Punkt machen Sie aus meiner Sicht einen gedanklichen Kurzschluss. Denn in diesen epidemiologischen Studien sind es andere Patienten, die dann mit niedrigeren oder höheren Werten verfolgt werden. Die haben dann ein höheres oder niedriges Risiko. Bei einer Interventionsstudie intervenieren Sie in einem bestimmten Einzelfall und reduzieren in diesem Einzelfall die Albuminurie. Also – übertrieben – können Sie die Albuminurie wiederum nicht falsch verstehen. Sie können die Albuminurie auf die Hälfte senken, wenn Sie eine Niere operativ herausnehmen. Das kann ja nicht gut sein. Das heißt, ich glaube, man muss tatsächlich in Interventionsstudien zeigen, so wie das bei Hb1c und bei der glomerulären Filtrationsrate der Fall ist, dass man den Endpunkt durch ein Surrogat, durch einen Ersatzparameter ersetzen kann. Wenn man das nicht in Interventionsstudien überzeugend gezeigt hat – ich habe in Ihren Stellungnahmen kein Zitat gefunden, wo sich in Interventionsstudien Albuminurie oder Intima-Media-Dicke gleichgerichtet und bezüglich des Effekts der Blutzuckersenkung zumindest ähnlich verhalten haben hat wie die Änderung der kardiovaskulären Sterblichkeit. Bei Intima-Media-Dicke ist es sogar unterschiedlich. Wenn Sie die MIDAS-Studie nehmen, Diuretikum versus Calciumantagonist, da haben Sie eine

Reduktion der Intima-Media-Dicke signifikant stärker mit dem Calziumantagonisten, aber Sie haben einen Nachteil bezüglich der kardiovaskulären Ereignisrate. Das heißt, die Patienten hatten mehr kardiovaskuläre Ereignisse mit einer geringeren Intima-Media-Dicke. Das heißt nicht nur, dass die nicht in die gleiche Richtung mit dem gleichen Ausmaß gehen, sondern sie gehen in eine völlig unterschiedliche Richtung. Reduktion des Cholesterins und Torcetrapib, das Präparat von Pfizer, was nicht zugelassen wird: Reduktion von LDL, Anstieg von HDL, Reduktion von Triglyceriden und Erhöhung der Sterblichkeit. Das spricht für ein nicht valides Surrogat. Es geht uns darum, dass diese Aussagen belastbar sind, dass wir nicht Aussagen treffen, die hinterher nach kurzer Zeit revidiert werden müssen, weil sie nicht richtig sind. Deswegen sind wir sehr zurückhaltend bei allen bisherigen Berichten, Surrogate aufzunehmen, für die nicht belegt ist, dass sie tatsächlich eine valide Aussage zulassen.

Gibt es zum Tagesordnungspunkt 2 noch Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 3:

Studiendauer

Dr. Marco Jost: Dazu wurde von der Firma Takeda eine Stellungnahme eingereicht mit der Forderung, dass auch Studien mit dreimonatiger Studiendauer eingeschlossen werden sollen. Das wurde bezogen auf die EMEA-Richtlinie. Können Sie das genauer erklären?

Dr. Reinhold Hübner: Sie beurteilen ja bei der Bewertung der Glitazone bestimmte Zielgrößen, zu denen neben den harten Endpunkten natürlich auch Verträglichkeitsparameter gehören, Verhinderung von Hypoglykämien, Hyperglykämien oder ähnlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Diese können Sie genauso gut aus kürzeren als sechsmonatigen Studien entnehmen. Die EMEA geht auch nach diesen Kategorien vor. Natürlich berücksichtigt sie alle Arten von Studien, die neben einer Blutzuckersenkung über Hb1c und an mindestens zwölf Wochen auch andere Parameter zeigen. Für uns ist die Wahl der minimalen Studiendauer von 24 Wochen nicht nachvollziehbar. Sie kann genauso gut 20, 28, 12 oder 16 Wochen sein. In anderen Bewertungen gibt es ganz andere Studiendauern, bei den Antihypertensiva natürlich auch wegen der Zielpunkte nur lange Studien, bei wieder anderen, z. B. Neurotropika, wiederum auch kürzere Studien. Hier sind es 24 Wochen. Uns erscheint diese Wahl der 24 Wochen nicht begründet, zumal zur Betrachtung von bestimmten anderen Aspekten wie Verträglichkeit kürzere Studien genauso gut geeignet sind.

Dr. Marco Jost: Wenn man sich die EMEA-Richtlinie ansieht, ist es so, dass mehrere Punkte eingefordert werden, wenn ein Medikament zugelassen werden soll. Da steht tatsächlich, es soll auch eine mindestens dreimonatige Studie geben gegen Placebo, um zu zeigen, dass die neue Substanz eine positive Wirkung zeigt. Aber im gleichen Satz steht auch, dass die

Nichtunterlegenheit gegen andere Medikamente, also in diesem Fall andere Diabetika, gezeigt werden muss. Dort wird eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten gefordert. Am Ende dieser Richtlinie steht sogar, dass es wünschenswert wäre, wenn man langfristige Wirkungen und auch Sicherheit prüfen will, dass man mindestens zwölf Monate fordern sollte.

Dr. Thomas Kaiser: Zur Ergänzung: Sie haben ja Recht, dass zum Beispiel bei dem Zulassungsprozess die kürzeren Studien, die in der Anfangsphase durchgeführt wurden, herangezogen werden. Es werden auch Sicherheitsprofile aus Studien herangezogen, die zum Beispiel gar nicht bei den Patienten untersucht worden sind, sondern Kurzzeitstudien, die bei Gesunden durchgeführt wurden, also eine gesammelte Evidenz für die Frage der Zulassung. Unsere Aufgabe ist ja nicht, die Frage zu beantworten, ob es ein positives Verhältnis von Wirksamkeit zu Risikoeinschätzung gibt, das die erste Hürde ist, um ein Medikament auf den Markt bringen zu können, also es zulassen zu können. Diese Hürde ist überschritten worden. Das ist das, was die Zulassungsbehörde untersucht. Unsere Frage ist: Hat dieses Medikament für das Ziel, für das es eingesetzt wird, Langzeitbehandlung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes einen Nutzen? Unsere Frage geht also eindeutig auf die Langzeitbehandlung und auf Nutzenaspekte, also in dem Sinne natürlich auch auf andere Parameter. Die Grundvoraussetzung für uns ist, dass die Wirksamkeitskriterien nachgewiesen werden müssen – das ist durch die Zulassung so gegeben –, aber dass Nutzen nach Wirksamkeit kommt. Das heißt, die Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis sind für uns die Untergrenze für den Nutznachweis. Insofern orientieren wir uns an den Dingen, die die EMA für den Nachweis des Nutzens fordert, an Mindestkriterien in konfirmatorischen Studien. Das ist in diesem Fall die Grenze von sechs bis zwölf Monaten; hier orientieren wir uns an der unteren Grenze, wie wir es bei den Insulinanaloga auch getan haben. In einem begründeten Ausnahmefall kann man theoretisch davon abweichen. Das kann man dann begründen. Wir haben das in dem Methodenpapier 2.0 auch so beschrieben. Natürlich haben Sie mit einer bestimmten Aussage Recht: Man könnte auch 20 oder 28 Wochen nehmen. Genauso gut könnte man aber auch, wenn man auf die wesentlichen Endpunkte gucken möchte, vier Jahre oder zehn Jahre wählen. An irgendetwas müssen wir uns orientieren. Wir versuchen uns an den Mindestgrenzen für den Nachweis der Wirksamkeit der EMA zu orientieren, und in begründeten Ausnahmefällen können wir davon abweichen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Darüber hinaus ergibt sich für mich die Frage, wie sich unsere Empfehlung gegenüber dem Auftraggeber ändern würde, wenn durch den Einschluss kürzerer Studien andere Ergebnisse zutage träten als nur beim Einschluss von Studien mit einer Dauer von 24 Wochen und länger. Was würde das bedeuten? Zum Beispiel bei Insulinanaloga bei Typ-2-Diabetes gibt es keinen Unterschied. Die kanadische Behörde hat die Kurzzeitstudien eingeschlossen; das geht in die gleiche Richtung. Wenn das hier so wäre, wir würden die kürzeren Studien einschließen, es geht alles in die gleiche Richtung, es ist alles kein Problem, dann könnte man eigentlich auf die kürzeren Studien verzichten, weil es ja nichts ändert. Was würden wir denn sagen, wenn die kürzeren Studien etwas anderes

sagen? Wir haben Studien mit einer Dauer von 24 Wochen und länger – dort sehen wir irgendein Ergebnis –, und wir haben Studien, die kürzer sind, also drei Monate bis 24 Wochen, und da haben wir ein anderes Ergebnis, also einen Widerspruch. Was sagen wir da bezüglich des Nutzens dieses Präparates?

Dr. Reinhold Hübner: In so einem Fall müssten wir differenzieren und sagen: Innerhalb der Studie ist das gezeigt worden, innerhalb einer anderen etwas anderes. Für mich bleibt trotz Ihrer Argumentation, Herr Kaiser, immer noch unbeantwortet, warum Sie dann bei anderen Bewertungsverfahren, zum Beispiel Antihypertensiva, andere Studiendauern wählen, wenn doch die EMEA sechs Monate sagt.

Dr. Thomas Kaiser: Bei den ganzen Bewertungen zu den Antidiabetika haben wir uns an den EMEA-Guidelines orientiert. Eine Ausnahme ist der Rapid Report zu Exubera, wo es schlicht und einfach noch keine Formulierung in der EMEA-Guideline dafür gibt und wir für den ersten Aufschlag zunächst gucken sollten, wie sich die Kurzzeitwirksamkeit darstellt, frisch zugelassen, man weiß im Grunde genommen erst einmal als Entscheidungsträger nichts, sondern man möchte gucken, was es zur Wirksamkeit gibt.

Im zweiten Schritt haben wir uns für den ausführlichen Bericht an den generellen Anforderungen für Insulin orientiert und die gleiche Mindesteinschlussdauer auch für Exubera, wie wir sie generell für die Antidiabetika gewählt haben, gewählt, so wie sie in den EMEA-Guidelines formuliert sind. Bei zum Beispiel den Antidementiva gibt es eine gesonderte Begründung, warum unter diese Grenze gegangen worden ist, nämlich weil es Erfahrungen für die Überprüfung einer Richtigkeit einer Therapie gibt, die in Leitlinien und Empfehlungen beschrieben sind, die wir für so relevant gehalten haben, um zu sagen, hier findet also nach einigen Wochen – wir haben 16 Wochen gesagt – eine Überprüfung der Wirksamkeit statt, weil man offensichtlich zu Beginn nicht so genau zwischen den Patienten unterscheiden kann. Aus diesem Grunde halten wir die Information, Entscheidung über frühzeitiges Absetzen bzw. Fortführung, auch aus 16- bis 24-Wochen-Studien in diesem Fall für wichtig. Diesen Punkt sehe ich bei den Glitazonen nicht; den habe ich auch bei den Insulinaloga nicht gesehen. Vielleicht gibt es einen solchen Punkt, aber ich kann ihn aus Ihrer Stellungnahme nicht entnehmen, und er ist uns nicht bekannt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Unser Fazit wird sich nicht ändern, wenn wir in Dreimonatsstudien etwas anderes sehen würden, weil die Frage ist bezüglich des Langzeitnutzens. Das heißt, wir würden jetzt nicht sagen, in der eigentlichen Therapie über ein halbes Jahr gibt es zwar keinen Nutzen oder doch einen Nutzen, das zeigt sich aber bei Ein-paar-Wochen-Studien anders, und deswegen ist der Gesamtnutzen verändert. Dann hätten die längeren Studien ein deutlich höheres Gewicht und würden die andere Aussage übertrumpfen, wenn die Kurzzeitstudien zu einer anderen Aussage kämen. Kommen sie zur

gleichen Aussage, sind sie überflüssig. Insofern kann man auf jeden Fall darauf verzichten, weil sie würden, egal zu welcher Aussage sie kommen, das Fazit, also die Empfehlung, nicht verändern, unabhängig davon, was die EMEA sagt.

Dr. Norbert Banik: Eine allgemeine methodische Bemerkung dazu: Die Gefahr dieses Vorgehens ist nur, wenn es andersherum ausgeht, als Sie es gerade postuliert haben, wenn man also von gewissen Risiken in der Kurzzeitbehandlung ausgeht – das ist keine Diskussion konkret um dieses Verfahren, sondern allgemeiner methodischer Art – und es sozusagen frühe Unverträglichkeiten gibt und ich in der Langzeitstudie automatisch nur die drinhabe, die das Problem nicht oder nicht mehr haben, dann würde das Ausblenden dieser kurzfristigen Evidenz zu Problemen führen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein, würde sie nicht. Denn bei Langzeitstudien haben Sie auch die Initialphase drin. Die wird ja nicht übersprungen. Das heißt, wenn ein Präparat im Laufe der ersten zwei, drei Monate bestimmte Probleme macht, dann wird man das in einer gut durchgeführten Studie sehen. Man fängt ja nicht mit dem dritten Monat an, das zu beobachten.

Dr. Norbert Banik: Da würde dann das berühmte Kaiser-Design, das wir an anderer Stelle schon gehört haben, helfen, man selektiert vorher die, die es vertragen, und dann macht man die Studie, so wie wir das bei der Adhärenz auch diskutiert haben. Dann hätte man genau dieses Phänomen. Dass man nicht beim dritten Monat anfangen kann, ist mir auch bekannt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Richtig. Das Problem der Vorselektion der Patienten ist ein Problem, das wir generell haben, unabhängig von der Studienlaufzeit. Das heißt, Sie können auch bei einer Kurzzeitstudie vorselektieren und dann die Patienten, die etwas nicht vertragen, nicht sehen. Das hat mit der Studienlaufzeit gar nichts zu tun, sondern mit der Run-in-Phase, wo man die Patienten, die ein Präparat nicht vertragen, von der eigentlichen Studie ausschließt.

Dr. Norbert Banik: Das ist das Problem der internen Validität einer solchen Studie, was wir generell haben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber unabhängig von der Laufzeit der Studie. Sie haben ja das Problem der Nichtbetrachtung von Patienten, die das Präparat nicht vertragen, unabhängig davon, ob die Studie eine Woche oder ein Jahr lang durchgeführt wird. Das hat damit nichts zu tun.

Dr. Norbert Banik: Das ist richtig, aber trotzdem kann es bei beidem auftreten. Das war mein Argument.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 4:

Nutzenbewertung anhand von randomisierten klinischen Studien

Dr. Thomas Kaiser: Dazu ist direkt meines Wissens nur von der Firma Takeda Stellung genommen worden unter Hinzuziehung verschiedenster Belege, auch bezogen auf verschiedene Endpunktkategorien, zum Beispiel Lebensqualität. Die Firma GlaxoSmithKline hat das im Zusammenhang mit der generellen Diskussion um den Zulassungsstatus an zwei Stellen erwähnt, ohne zu sagen, dass der generelle Ausschluss von randomisierten Studien hier zu hinterfragen ist. Vielleicht können Sie, Herr Hübner, Ihre Argumente dazu darlegen.

Dr. Reinhold Hübner: Ganz generell ist zu sagen, dass die Evidenz zur Beurteilung eines Arzneimittels nicht nur in randomisierten klinischen Studien, die natürlich – unwidersprochen – die höchste Kategorie und höchste Qualität darstellen, zu finden ist, sondern auch in einer Vielzahl von weiteren Studientypen. Insbesondere wenn man sich auf eine Bewertung im Rahmen der zugelassenen Indikation stützen möchte, die oftmals erst später geschieht, in Phase-4-Studien, in NES oder in anderen Untersuchungen, dann sind solche Studien sehr wichtig, um den Real-Life-Patienten abzubilden, der nicht vorher mit vielen Ein- und Ausschlusskriterien mehr oder weniger künstlich auf dem Papier erzeugt wurde, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Arzneimittel an den wirklichen Nutzern zu sehen. Es gibt eine Vielzahl von anderen Studientypen, die geeignet sind, Antworten auf Fragestellungen zur Lebensqualität, zur Verträglichkeit zu geben, die aber hier durch das Beschränken auf die RCTs von vornherein ausgeschlossen sind und gar nicht, auch nicht als sekundäre Daten, gewürdigt werden. Andere Institute machen das anders. Die nehmen auch andere Studientypen auf und betrachten sie mit. Wir haben hier das NICE mit erwähnt, das bei bestimmten Untersuchungen auch Non-RCTs mit heranzieht. Insbesondere zur Beurteilung von Verträglichkeit, Akzeptanz beim Patienten, Lebensqualität und unter Ausschluss eines sogenannten Studienbias halten wir Non-RCTs als unterstützende Daten für richtig.

Dr. Thomas Kaiser: Zunächst dazu, bevor ich auf einen anderen Punkt komme.

Zur Bewertung der NICE: Dass es eine andere Institution macht, ist keine Begründung dafür, dass man es machen sollte. Wenn es eine bestimmte Institution so macht, kann man es trotzdem anders machen. Die verschiedenen Institutionen unterscheiden sich dort deutlich, auch bezogen auf das Gebiet, das wir jetzt gerade diskutieren. Es gibt Institutionen, die nicht randomisierte Studien einbeziehen. Es gibt hierzu einen ganz aktuellen Bericht, der gestern von AHRQ veröffentlicht wurde. Darüber hinaus gibt es Institutionen, die solche Studien nicht mit einbeziehen, sondern nur randomisierte Studien. Die haben zu dem Thema Glitazone – das ist das von Ihnen zitierte und in den Stellungnahmen erwähnte NHS-HTA-

Institut – ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien einbezogen. Was Sie in den Stellungnahmen zitiert haben, ist ein Übersichtspapier aus dieser Institution, wo geguckt wurde, welche Art von Studien bisher in diesen HTA-Berichten dieser Institution einbezogen wurden. Bei den Arzneimittelbewertungen wurden in ca. 40 % der Fälle tatsächlich nicht randomisierte Studien einbezogen, also eine Minderheit, aber 40 und 60 % ist kein großer Unterschied. Wenn man sich aber den Bericht anschaut, dann stellt man fest, dass es dort ganz spezielle Begründungen und Situationen gibt, die eben hier nicht zutreffen. Zum Beispiel gibt es die Begründung für einen bestimmten Parameter bei der Untersuchung von Wachstumsfaktoren bei Kindern. Nur für einen Langzeitparameter ist das herangezogen worden. Oder es gibt die ausweglose Situation refraktäres Non-Hodgkin-Lymphom. Auch dort sind nicht randomisierte Studien, Fallserien herangezogen worden. Das kann man in etwa mit unserem Bericht zur Stammzellentherapie vergleichen, wo wir auch so vorgegangen sind. Die Situation in diesem Bericht ist eine andere. Das heißt, man sollte weder sagen, grundsätzlich werden immer nur randomisierte Studien, unabhängig vom Thema, einbezogen. Genauso wenig sollte man sagen, grundsätzlich muss immer jegliche Evidenz herangezogen werden. Denn ob man aus dieser zusätzlichen Evidenz hinreichend ergebnissichere Aussagen treffen kann – das ist und muss unser Ziel für die Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss sein –, hängt von der Fragestellung ab. So machen das auch die anderen Institutionen. Der NICE-Bericht hat aus diesem Grunde, für die Situation Langzeitbehandlung keine dramatischen Effekte zu erwarten durch die Antidiabetikatherapie, keine nicht randomisierten Studien einbezogen. Wir halten das bei diesem Thema auch für nicht gerechtfertigt. Es kann bei anderen Themen durchaus gerechtfertigt sein. Das müssen wir uns Thema für Thema anschauen.

Dr. Reinhold Hübner: Wenn man sich Ihre Amendments zu dem Berichtsplan anschaut, dann stellt man fest, dass diese weise Einsicht erst im Laufe der Zeit kam. Denn erst im ersten Amendment haben Sie sich von primär RCTs auf ausschließlich RCTs konzentriert. Vorher hatten Sie auch eine andere Ansicht. Da haben Sie zumindest RCTs und daneben vielleicht noch andere mit ins Kalkül gezogen, und dann haben Sie es auf ausschließlich RCTs eingeschränkt.

Dr. Thomas Kaiser: Das ist nicht richtig, weil es nur einen Teil des Berichtsplans wiedergibt. Die klaren Ein- und Ausschlusskriterien sind in einem anderen Abschnitt beschrieben worden. Dort ist ausschließlich auf RCTs abgehoben worden. Sie haben Recht, dass die Formulierung in dem Textabschnitt zu den Studien den Begriff „primär“ enthielt. Aber zur Klarstellung, dass das gemeint ist, was auch wirklich in den Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben ist, die auch zum Berichtsplan gehörten, ist das „primär“ in „ausschließlich“ geändert worden. Es ist also kein Sinneswandel, sondern eine Klarstellung, die das wiedergibt, was wir getan haben.

Dr. Norbert Banik: Ich würde gerne das Argument unterstützen, dass auch andere Evidenz hierfür durchaus geprüft und herangezogen werden sollte, und zwar, wie wir es auch in

unserer Stellungnahme erwähnt haben, unter dem Aspekt Gesamtevidenz in dieser spezifischen Situation, dass wir eben, im Bilde dieses Charts gesprochen, schon von vornherein wissen – das ist eben nicht ergebnisunabhängig, sondern ein Teil des Ergebnisses –, dass wir vielleicht 90 % der vorhandenen RCTs in diesen rechten Arm erst einmal einspeisen, wo wir den Nachweis der Übertragbarkeit erst einmal führen müssen mit noch offenem Ausgang, und es aber eine erhebliche Menge gerade von patientenrelevanten Endpunkten aus Non-RCTs gibt, die hier zurate gezogen werden könnten, wo man möglicherweise, was wir noch nicht geprüft haben, durch Untergruppenanalysen genau dieses Dilemma vermeiden könnte zu sagen, ich kann gar nicht gucken, ob das vielleicht Metforminunverträglichkeit, Kontraindikationen, Herzinsuffizienz usw. mit betrifft. Bei diesen Non-RCTs wäre das vielleicht möglich und würde damit zusätzliche Hinweise geben. Deshalb ist die Frage: Soll man auch da das von vornherein ausschließen und sagen, die wollen wir gar nicht sehen, oder soll man sie mit dem entsprechenden Qualitätsgewicht wie üblich mit einbeziehen?

Dr. Thomas Kaiser: Sie haben gerade einen Zusatz gemacht, nämlich „wie üblich“. Es ist eben nicht üblich, dass grundsätzlich solche Evidenz herangezogen wird, sondern es kann auch so gemacht werden – vielleicht muss man es objektiv so schildern: es wird mal so und mal so gemacht –, zu sagen, wir halten diese Evidenz grundsätzlich nicht für hinreichend ergebnissicher, und aus diesem Grunde wird sie in diesem Fall nicht herangezogen. Dieser Zusatz „wie üblich“ stimmt also nicht. Es ist ein Weg, den man gehen kann. Es gibt keinen einheitlichen Weg, was die Einbeziehung von nicht randomisierten Studien in den vorliegenden systematischen Bewertungen innerhalb und außerhalb von HTA-Agenturen angeht.

Dr. Norbert Banik: Da haben Sie mich missverstanden, Herr Kaiser. Der Zusatz „wie üblich“ bezog sich auf die Qualitätsbewertung und nicht auf die Einbeziehung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Uns ist wichtig, damit das nicht missverstanden wird, dass die Annahme, Nichtrandomisierung bedeutet Praxisnähe, durch keinen irgendwie gearteten Beleg bisher in der Literatur dargestellt ist. Eine nicht randomisierte Studie ist eine Studie, wo die Patienten nicht zwei Gruppen zufällig zugeteilt waren. Die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität ergibt sich einerseits aus den Ein- und Ausschlusskriterien und andererseits aus der Durchführung der Studie, wie eng die Patienten betreut werden usw. Das heißt, eine Fallkontrollstudie aus einer Universität in Osaka wird unter den künstlichen Bedingungen dort, die vielleicht in einer Universitätsklinik ganz engmaschig betreut wurden, aber eben nicht randomisiert, dadurch, dass sie nicht randomisiert ist, hier nicht übertragbarer. Das heißt, warum sollte nicht randomisiert näher an der Praxis sein? Man muss sich angucken, wie die Patienten eingeschlossen wurden, wie sie hinterher behandelt wurden, und dann schauen, ob das übertragbar ist, aber nicht alleine aus der Nichtrandomisierung auf die Praxisnähe schließen. Das wird sehr häufig gesagt. Ich habe noch nie ein Argument gehört, warum das eigentlich so ist.

Uwe Lützelberger: Ich glaube, darum geht es jetzt gar nicht. Das, was Sie sagen, schließt ja nicht aus, dass unter den nicht randomisierten Studien auch praxisrelevante Studien sein könnten. Wenn ich Sie richtig verstehe, sind Sie in dem Dilemma, wenn Sie das berücksichtigen wollten, zu unterscheiden, welche Studien Sie einbeziehen würden oder nicht. Habe ich Sie da richtig verstanden?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein. Wenn es zu einer bestimmten Fragestellung keine randomisierten Studien gibt – das ist in unserem Institut und anderen sehr häufig bei nichtmedikamentösen Verfahren der Fall; da gibt es in vielen Fällen keine randomisierten Untersuchungen –, dann versuchen wir aus nicht randomisierten Studien, aus Kohortenstudien oder Fallkontrollstudien Schlussfolgerungen abzuleiten. Bei Medikamenten gibt es ja immer randomisierte Studien. Sonst wären ja die Präparate nicht zugelassen. Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sagt ja, dass, falls solche Studien nicht machbar sind ...

(Dr. Norbert Banik: Oder nicht übertragbar sind!)

... oder nicht übertragbar sind. Das ist dann etwas anderes. Das gilt für alle Bereiche, die nicht übertragbar sind. Wenn es keine Studien gibt, die eine bestimmte Aussage zu einer bestimmten Fragestellung erlauben, dann hat man eben keine Studien, die eine Aussage erlauben. In diesem Fall sind sie aber machbar; sonst wären die Präparate nicht zugelassen. Und vor allem nehmen wir in vielen Bereichen der medikamentösen Therapie an, dass die Effekte, so sie denn tatsächlich sein sollen, nicht riesig sind. Gerade bei der Blutzuckersenkung glauben wir nicht, dass wir jetzt mit einem bestimmten blutzuckersenkenden Präparat Diabetes heilen oder all die schlimmen Folgen wegbügeln. Wenn überhaupt, wenn es Unterschiede gibt, dann werden sie nicht riesig sein. Diese kleinen Unterschiede werden fast nur in randomisierten Studien mit hinreichender Sicherheit erkannt werden. Ansonsten ist die Kontrolle der Confounder in nicht randomisierten Studien bei diesen Patienten mit so vielen Einflüssen auf die Ergebnisse sehr schwierig. Man braucht dann sehr große Studien, die auch sehr gut durchgeführt sind. Noch etwas: Nicht randomisierte Studien kann man selbstverständlich heranziehen. Es ist sehr schwer, eine gute, nicht verzerrte, nicht randomisierte Studie so durchzuführen, dass sie tatsächlich verwertbar ist. Es kommt noch dazu, nicht randomisierte Studien sind auch häufig bezüglich ihrer Aussagesicherheit unabhängig von der Nichtrandomisierung, sondern auch darüber hinaus problematisch.

Dr. Thomas Kaiser: Es ist uns wichtig, dass, wenn das gefordert wird, auch gezeigt wird, dass ein solcher Einbezug tatsächlich in diesem speziellen Thema, wo das gefordert wird, einen relevanten Einfluss haben kann, also dass eben solche nicht randomisierten Studien vorliegen, die für die Entscheidung hinreichend ergebnissicher sind. Noch einmal: Wir müssen davon wegkommen, generell zu sagen: Nehmt mal alle Evidenz und irgendwie betrachtet ihr alles ergänzend, aber letztendlich muss man sich doch nur auf die paar Dinge konzentrieren, die dann hinreichend ergebnissicher sind, weil dann konzentrieren wir uns auf

die Dinge, die ergebnissicher sind. – Das heißt, wenn Sie zu einem Thema sagen, hier sollten nicht randomisierte Studien einbezogen werden, dann wäre es sinnvoll, nicht randomisierte Studien zum Beispiel zum Zeitpunkt des Berichtsplans vorzulegen – der wird ja jetzt diskutiert; das ist jetzt der ideale Augenblick –, die in dieser speziellen Situation, Behandlung der Erkrankung mit dem zu evaluierenden Präparat oder der zu evaluierenden Intervention, einen solchen großen Effekt zeigen, dass die Ergebnisunsicherheit aus diesen Studien das nicht kaputt macht, zum Beispiel, was gerade geschildert worden ist, wenn mit einem bestimmten Antidiabetikum, unabhängig davon, was wir hier diskutieren, das Risiko in einer Fünfjahresbeobachtung von makrovaskulären Ereignissen praktisch auf null gebracht wird. Das würde ich als dramatischen Effekt bezeichnen. Da kann man nicht mehr drum herum reden, unabhängig davon, ob es randomisiert ist oder nicht. Ich denke, wir müssen wegkommen von generellen Forderungen, macht mal alles, hin zu, in diesem speziellen Fall, durch diesen Beleg, hier an der Stelle, zu dieser Erkrankung, zu dieser Intervention ist es sinnvoll, das einzubeziehen.

Dr. Norbert Banik: Dem Letzten möchte ich heftig widersprechen. Ergebnisgesteuert darf man das Ganze natürlich gar nicht machen und sagen, nur wenn es etwas beiträgt, nehmen wir es hinein. Abgesehen davon möchte ich eigentlich die Diskussion nicht mehr generell führen, weil ich das oft genug mit Ihnen gemacht habe. Wir sitzen ja hier zu einem konkreten Thema. Deshalb möchte ich eine konkrete Frage stellen. Gesetzt den Fall, alle Studien, die zur Beantwortung der Frage in einem bestimmten Teilaspekt in Betracht kommen, fallen in den rechten Arm, wo der Nachweis der Übertragbarkeit zu führen ist, und Sie kommen zu dem Ergebnis, sie sind nicht ohne weiteres übertragbar, also haben wir keine Evidenz: Würden Sie dann lieber schlussfolgern, es gibt überhaupt keine Evidenz, ich kann nichts beurteilen bezüglich des Nutzens, oder würden Sie nicht auch dann den Schritt weitergehen und fragen, welche mit Qualitätsmarkern versehene Evidenz aus nicht RCTs es denn gibt, die nicht unter diesen Ausschluss fällt? Wie würden Sie sich entscheiden?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir sind ja in dem Stadium, dass wir bei einer bestimmten Intervention und dem zu erwartenden Effekt überlegen, ob es tatsächlich Hinweise dafür gibt, dass Studien, die ohne Randomisierung auskommen, bezüglich der Ergebnissicherheit und der dann erbrachten Ergebnisgröße herangezogen werden können. Es kann ja sein, dass wir solche Studien übersehen. Aber es ist noch möglich, uns im Rahmen des Stellungnahmeprozesses solche Studien einzureichen. Das heißt, wenn Sie eine solche Studie haben, wenn Sie sagen, wir haben hier eine Kohortenstudie, die sehr gut ist, die nicht randomisiert ist – Kohortenstudien sind ja nicht randomisiert –, die ein sehr wichtiges Ergebnis hat und belastbar ist, dann steht es Ihnen doch frei, diese Studie einzureichen und sie zu verteidigen im Rahmen der Anhörung, dass sie das tatsächlich besagt, was sie besagt. Aber Ihnen geht es ja um etwas anderes, nämlich dass Sie von vornherein das Institut verpflichten, herunterzugehen. Warum sollen wir denn bei Kohortenstudien aufhören? Warum sollen wir nicht noch tiefer gehen? Man könnte ja auch bei Fallbeobachtungen nicht ausschließen, dass da nicht irgendetwas ist. Letztendlich könnte man auch auf der Evidenzleiter bis herunter zur

begründeten Expertenmeinung gehen; man müsste dann alle Experten befragen. Irgendwo müssen wir doch schauen, dass wir unser Ergebnis in einer vertretbaren Zeit erreichen.

Dr. Daniela Seidel: Ihnen ist ja in der Bewertung die Ergebnissicherheit sehr wichtig. Der nächste Schritt wäre für mich die Übertragbarkeit des Ergebnisses auch auf die praktische Situation. Das, was wir in klinischen Studien prüfen, ist ja irgendwo immer artifiziell; dessen sind wir uns alle bewusst. Von daher ist natürlich auch die Frage, wie stehen Sie in dem Zusammenhang zu großen Datenbankanalysen, wo wirklich geguckt wird, welche Effekte ein Medikament in der therapeutischen Realität erzielen kann. Da haben wir viele Patienten, da haben wir nicht – das ist klar; es ist im Rahmen der täglichen Praxis eingesetzt – unbedingt randomisiert. Wie stehen Sie zu solchen Ergebnissen, die für mich eine wirkliche Wertigkeit in diesem Zusammenhang haben?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das kommt auf die Fragestellung an. Es kommt darauf an, wie groß der Effekt ist und in welche Richtung die Beurteilung hinterher abgegeben wird. Sie haben Recht, wir machen einen systematischen Fehler in unseren Berichten, indem wir den Nutzen überschätzen und den Schaden unterschätzen. Aufgrund des randomisierten Designs und der Studienbegleiteffekte, Auswahl der Patienten, sehr intensive Begleitung der Patienten, besondere Ärzte – das machen nicht irgendwelche Ärzte, sondern meistens sehr erfahrene Ärzte –, Patienten, die nicht da reinpassen, werden ausgeschlossen, man passt auf, dass sie nicht Präparate haben. Zum Beispiel wird in Studien mit Glitazonen bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die nicht daran teilnehmen, ganz anders geschaut als in der Praxis. Die Begleitumstände solcher Studien sind optimal, um möglichst einen Nutzen nicht zu übersehen. Wir sagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss: Im Grunde kann es unter optimalen Bedingungen nutzen. Das ist unsere Aussage. Es kann nicht sein, dass in der Praxis unter suboptimalen Bedingungen dieser Nutzen größer ist. Die Richtung kann nur kleiner sein. Das heißt, was hinterher aus solchen nicht randomisierten Registerstudien herauskommen könnte – das ist richtig –, ist, dass der unter optimalen Bedingungen belegte Nutzen so in der täglichen Praxis sich nicht widerspiegelt, weil die Ärzte nicht richtig untersuchen, weil die Dosierung nicht stimmt, weil die Patienten anders sind, weil sie das Präparat nicht einnehmen usw. Wir können nur weniger bekommen, nicht mehr.

(Prof. Dr. Harald Klein: Das stimmt nicht!)

Warum nicht?

Prof. Dr. Harald Klein: Es kann zum Beispiel sein, dass es für die Patienten einfach angenehmer ist und sie deswegen bei dem einen Medikament mehr compliant sind als beim anderen, was in der randomisierten Studie unter den Tisch fallen würde. Insofern kann durchaus in der Praxis etwas besser sein als in einer randomisierten Studie. Das können Sie nicht ausschließen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wie kann das sein?

Prof. Dr. Harald Klein: Wenn ich zum Beispiel in einer randomisierten Studie dreimal eine Tablette nehmen muss, damit das Placebo kontrolliert und randomisiert ist, und ich in der Praxis nur einmal am Tag eine Tablette nehmen muss, dann kann es sein, dass es in der Praxis besser ist, weil die Patienten mehr compliant sind.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann würden Sie sagen, dass die Einnahmetreue unter Studienbedingungen niedriger ist.

Prof. Dr. Harald Klein: Nein.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: In der Regel ist das doch anders. Man schließt doch Patienten, die eine gewisse Einnahmetreue nicht haben, im Vorlauf aus.

Prof. Dr. Harald Klein: Das war doch nur ein Beispiel. Sie haben eine Medikation, wo Sie dreimal am Tag eine Tablette nehmen müssen, und eine Medikation, wo Sie einmal am Tag eine Tablette nehmen müssen. In der randomisierten Studie müssen Sie das natürlich so hinbiegen, dass auch die, die das Einmal-pro-Tag-Medikament nehmen, das dreimal am Tag mit einem Placebo nehmen müssen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber Patienten, die das nicht machen, werden schon in der Run-in-Phase ausgeschlossen. Üblicherweise nimmt man nur Patienten in solche Studien auf, die eine bestimmte Therapietreue zeigen, die so nicht abbildbar ist. Fast alle Studien zeigen unter Praxisbedingungen eine geringere Therapietreue als unter Studienbedingungen.

Prof. Dr. Harald Klein: Sie haben ja vollkommen Recht. Unter Praxisbedingungen, wenn Sie beide Arme vergleichen würden – ich bin nicht für nicht randomisierte Studien; das will ich gleich sagen. Aber es könnte trotzdem sein, dass diese Einmal-pro-Tag-Tablette der anderen in der nicht randomisierten Studie überlegen ist, während in der randomisierten Studie etwas anderes herauskommt, weil eben das Dreimal-am-Tag-Nehmen den Patienten nervt. Es gibt zumindest diese Möglichkeit, und diese wollten Sie von vornherein ausschließen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Die Möglichkeit ist theoretisch vorstellbar, praktisch ist es so, dass die Behandlung der Patienten unter Studienbedingungen optimaler, besser ist und zu besseren Ergebnissen führt.

Prof. Dr. Harald Klein: Aber deswegen kann sie ja zum anderen Ergebnis führen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wenn das Präparat nutzt, nicht. Wenn das Präparat nutzt und Sie haben eine bessere Einnahmetreue und Sie setzen das Präparat unter optimalen Bedingungen ein, dann muss das Ergebnis unter Studienbedingungen besser sein.

Prof. Dr. Harald Klein: Ich gehe doch davon aus, dass unter den randomisierten Bedingungen die Einnahmetreue in beiden Armen gleich ist, weil ich in beiden Armen jeweils drei Tabletten am Tag nacheinander gebe, während in der Feld-Wald-und-Wiesen-Studie möglicherweise die Patientengruppe, die das Präparat nur einmal bekommt, es regelmäßiger einnimmt als die Gruppe des anderen Medikamentes, die es dreimal am Tag einnimmt. Insofern ist es durchaus möglich, dass dieses Einmal-am-Tag-Medikament in der nicht randomisierten Studie einen Vorteil zeigt, wenn in der randomisierten Studie, wo ja beide Einnahmecompliances gleich sind, die beiden Präparate gleich gut abschneiden.

Dr. Reinhold Hübner: Ich habe die Diskussion so verstanden, insbesondere Sie, Herr Kaiser, dass Sie uns jetzt durchaus Gelegenheit geben, auch Non-RCTs zum jetzigen Zeitpunkt noch einzureichen, auch wenn der offizielle Berichtsplan ignoriert wird, wenn wir sie verteidigen können und wenn sie substantielle Ergebnisse beinhalten. Ist das richtig?

Dr. Thomas Kaiser: Sie haben ja jetzt mit dem Stellungnahmeverfahren solche Studien nicht eingereicht. Es gibt also zunächst keinen Grund, von diesem Verfahren abzuweichen, dass wir das machen. Aber wie bei allen anderen Berichten auch haben Sie natürlich zum Zeitpunkt des Vorberichts Gelegenheit, solche nicht randomisierten Studien einzureichen, die wir uns dann anschauen. Es gab auch schon einen Fall, allerdings nicht bei Medikamenten, sondern bei nichtmedikamentösen Verfahren, wo das Einreichen solcher anderer Studienformen dazu geführt hat, dass systematisch nach dem Vorbericht solche Studien gesucht wurden. Natürlich würden wir nicht eine solche Einzelstudie nehmen, sondern dann würde man systematisch nach solchen Studien suchen müssen. Natürlich können Sie mit der Stellungnahme zum Vorbericht solche Studien einreichen. Wir werden uns die anschauen und schauen, ob plausibel begründet durch diese jeweiligen Studien davon auszugehen ist, dass sich hinreichend ergebnissicher aus solchen Studien Ergebnisse ableiten lassen. Wenn das der Fall ist, würden wir systematisch eine Erweiterung der Studien hinsichtlich der Studienform vornehmen. Dann muss man die Ergebnisse all dieser gefundenen Studien darstellen.

Dr. Norbert Banik: Ich wollte noch auf das Argument bezüglich des höheren oder größeren oder kleineren Nutzens eingehen, das Sie genannt haben. Mein Problem dabei ist, dass Sie Nutzen automatisch wieder mit Effektivität gleichsetzen. Sobald Sie sagen, die Effektivität kann nur größer sein bei einer randomisierten Studie als bei einer Kohortenstudie, würde ich das unterschreiben. Für den Nutzen allgemein kann man das nicht sagen, weil es ja im Rahmen des Gesamtinterventions- und Betreuungskonzeptes Folgekosten geben kann, die in der Studie überhaupt nicht abgebildet sind. Da kann der Nutzen in der praktischen Anwendung durchaus größer sein, als ich das im RCT gesehen habe. Das hängt vom

Nutzenbegriff ab, den wir ja nur sehr ungenau definiert haben. Für den Nutzen würde ich das nicht unterschreiben, für die Effektivität ja.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es kommt darauf an, wie Sie den Nutzen definieren. Es geht mir darum, ob ein Zusatznutzen vorhanden ist. Natürlich kann der Gesamtnutzen in der Praxis größer sein, zum Beispiel weil Sie Patienten mit einem höheren Risiko oder mit einem anderen Alter einsetzen. Aber dann ist es eine andere Zielgruppe, die einen größeren Nutzen haben kann, die in dieser Studie nicht untersucht wurde. Mir ging es um den Nachweis des relativen Zusatznutzens.

(Dr. Norbert Banik: Der Zusatzeffektivität!)

Ja. – Wir unterscheiden die Wirkung von dem Nutzen auch bezüglich dessen, welche Endparameter man betrachtet. Das ist jetzt, glaube ich, das Missverständnis. Ich wollte sagen: Wenn wir schon unter diesen optimalen Bedingungen zwischen a und b keinen Zusatznutzen feststellen, dann ist nicht anzunehmen, dass unter Praxisbedingungen dieser Zusatznutzen zutage tritt. Zumindest kenne ich aus der Literatur kein einziges Ergebnis, wo man sagen würde, wir haben unter Studienbedingungen nichts gesehen, aber unter Nichtstudienbedingungen gibt es diesen Nutzen doch. Sonst müsste das gesamte Zulassungsverfahren geändert werden.

Dr. Norbert Banik: Das Zulassungsverfahren betrachtet Nutzen gar nicht, sondern Effektivität und Verträglichkeit. Wenn Sie in Ihrem letzten Satz statt „Nutzen“ „Effektivität“ gesagt hätten, hätte ich Ihnen sofort zustimmen können.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es kommt darauf an, was man als Nutzen betrachtet. Wenn Sie den Nutzen als einen positiven Effekt auf eine Bevölkerung oder auf eine bestimmte Gruppe ansehen, dann gebe ich Ihnen Recht, weil es sein kann, dass man besonders niedrig Risikopatienten in eine Studie aufgenommen hat. Aber wenn Sie sagen, es geht mir um den Effekt bezüglich patientenrelevanter Nutzenaspekte, dann stimmt das nicht.

Dr. Beate Wieseler: Ich möchte auf das Beispiel von Herrn Klein zurückkommen, die einmal und dreimal tägliche Gabe. Sie sagen, das kann man in randomisierten Studien nicht untersuchen, weil ich wegen des Dummy-Dummy-Designs eigentlich in beiden Gruppen eine dreimal tägliche Gabe habe. Das brauchen Sie nur, wenn Sie eine verblindete randomisierte Studie machen. Sie können auch eine offene randomisierte Studie machen, in der Sie die einmal tägliche Gabe mit der dreimal täglichen Gabe vergleichen. Dann können Sie auch das in einem randomisierten Design vergleichen. Sie können auch in einem randomisierten Design Patienten, die Sie im Behandlungsalltag sehen, einschließen, halt randomisiert. Sie können auch die Behandlung in einem randomisierten Design an den Behandlungsalltag anlehnen. Sie müssen die also nicht künstlich verkomplizieren oder die Patienten eng beobachten. Ich denke, die Randomisierung an sich, die uns ja dieses Mehr an

Ergebnissicherheit bringt, können Sie auch sehr nah an der Praxis durchführen, insbesondere im Bereich Medikamentenstudien.

Prof. Dr. Harald Klein: Das war ja nur ein Beispiel. Gerade was die Insuline betrifft, wollten Sie ja, glaube ich, immer eine Verblindung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein, sonst hätten wir ja kaum ein Studienpool mehr zustande bekommen. Die meisten Studien, die wir bei Insulinanaloga eingeschlossen haben, waren ja nicht verblindet.

Dr. Thomas Kaiser: Alle eingeschlossenen Studien waren nicht verblindet. Nichtsdestotrotz muss man auf den Umstand hinweisen, dass die fehlende Verblindung zu einer Verzerrung führen kann. Deswegen muss man prüfen, ob es andere Mechanismen gibt, die für bestimmte Parameter angewandt wurden, um diese Verzerrungsgefahr zu minimieren. Das ist unbenommen. Natürlich kann man sich trotzdem verblindete Studien vorstellen. Es kommt eben darauf an, was man vorgibt. Es muss nicht zwingend double Dummy sein. Das haben wir nicht gefordert.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich fasse zusammen: Ich denke, dass wir nach wie vor bei Medikamenten in der Regel auf eine Randomisierung bestehen, da sie die Verzerrung am besten kontrolliert. Das heißt nicht, dass alle randomisierten Studien gut sind, aber im Prinzip wird das Grundproblem der unterschiedlichen Verteilung von Störfaktoren zumindest im Ansatz in randomisierten Studien positiv betrachtet. Wenn uns allerdings im Stellungnahmeverfahren belegt wird, dass bestimmte Aspekte ohne Fehler auf einer anderen Evidenzbasis außerhalb von randomisierten Studien auch betrachtet werden können, so werden wir dies prüfen. Das haben wir bisher auch getan. Aber grundsätzlich ist unser Ziel, nicht die gesamte Weltliteratur zu sichten, die dazu auf allen Ebenen betrachtet wurde, und dann auszusortieren, sondern – umgekehrt – bei der von unseren Auftraggebern und auch vom Gesetzgeber geforderten zeitnahen Beantwortung der Frage gehen wir anders vor und suchen zunächst die Studien, von denen wir annehmen, dass sie eine hohe Ergebnissicherheit bieten, und würden nur dann, wenn es bei Unteraspekten notwendig ist, in andere Studiendesigns einzusteigen, dies tun.

Dr. Norbert Banik: Ich wollte trotzdem aufgrund dieses speziellen Verfahrens, auch hier, wo wir sozusagen auch in früheren Stellungnahmen, als Stellungnahmen offiziell noch gar nicht erlaubt waren, auf diesen Umstand mit den nicht randomisierten Studien hingewiesen, sie aber nicht konkret benannt haben, bitten, dass wir diese sofort benennen können – wir könnten das im Prinzip auch heute tun – und nicht erst im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht. Das ist das, was Herr Hübner auch gesagt hat. Das wäre uns sehr wichtig und würde beiderseits das Verfahren vereinfachen, wenn wir die schon jetzt benennen, Ihnen zur Prüfung anheimstellen, sodass sie direkt in den Vorbericht einfließen können.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Zu welchem Zeitpunkt waren Stellungnahmen gegenüber dem Institut nicht erlaubt?

Dr. Norbert Banik: Sie waren zu Berichtsplänen nicht offiziell vorgesehen. Das sind sie erst seit der gesetzlichen Neufassung.

Dr. Thomas Kaiser: Es ging um eine Formalisierung des Stellungnahmeverfahrens. Möglich war es immer.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das Vorgehen des Institutes wird aufgrund dieser Einflüsse auf verschiedenen Ebenen immer mehr formell. Wir wollten das am Anfang so nicht, sondern wir wollten eine wissenschaftliche Diskussion, aber es wird immer mehr formalisiert. Es ist nicht unsere Schuld, dass es immer formeller wird, sondern die Schuld anderer. Aber so werden wir es machen müssen. Die Stellungnahmen waren uns immer willkommen. Deswegen haben wir ja auch den Berichtsplan sehr frühzeitig publiziert. Was jetzt erreicht wurde, ist, dass wir jetzt eine sehr enge Frist haben für die Stellungnahmen zum Berichtsplan, nämlich vier Wochen. Früher war die Stellungnahmefrist erst einmal nicht begrenzt. Wir haben natürlich alle Stellungnahmen, die in diesem Zeitpunkt nach der Publikation des Berichtsplans eingereicht wurden, berücksichtigt. Das war früher auch der Fall. Das heißt, Stellungnahmen waren immer erlaubt und willkommen. Jetzt sind sie formalisierter. Das kann Vorteile, aber auch Nachteile mit sich bringen.

Dr. Norbert Banik: Aber meine Frage haben Sie mit Ja beantwortet? Wir können das jetzt benennen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie können das selbstverständlich jetzt benennen. Es wäre natürlich gut, wenn sie in Ihrer Stellungnahme, aufgrund der jetzt notwendigen formellen Vorgehensweise, abgedruckt und dann dem Gemeinsamen Bundesausschuss zugeleitet werden, wenn sie in dem dafür vorgesehenen Zeitrahmen eingereicht werden und wenn Sie da das zumindest noch einmal zitieren.

Dr. Thomas Kaiser: Nicht, dass es ein Missverständnis gibt: Wir werden unser Verfahren dadurch nicht stoppen, aber wir werden ja auch noch Zeit benötigen, um zum Beispiel das Protokoll zu erstellen, gegenzulesen, unser Dokument zur Würdigung der Stellungnahmen zu erstellen. Sollte in dieser Zeit neben den Belegen für die Übertragbarkeit der Ergebnisse bei Metforminunverträglichkeit uns auch eine bestimmte nicht randomisierte Studie zugestellt werden, werden wir sie uns anschauen, was nicht bedeutet, dass, nur weil sie zugestellt worden ist, plötzlich insgesamt nicht randomisierte Studien einbezogen werden. Das müssen wir natürlich prüfen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Noch einmal grundsätzlich: Wir wollen keine valide Evidenz ausblenden. Das war nie das Ziel des Institutes.

Wir kommen zum:

Tagesordnungspunkt 5:

Verschiedenes

Uwe Lützelberger: Vielleicht ein formaler Aspekt, der das Verfahren an sich betrifft: Sie hatten ja in der Einladung zu dieser Erörterung das Vorgehen beschrieben, dass Sie auch die Dokumentation zu der Anhörung bzw. Erörterung zu den Stellungnahmen dem Abschlussbericht beifügen werden, wenn ich das richtig verstanden habe.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein, das haben Sie falsch verstanden.

Dr. Beate Wieseler: Es wird ein separates Dokument „Würdigung und Dokumentation der Stellungnahmen“ zum Berichtsplan geben, das jetzt erarbeitet und dann zeitnah veröffentlicht wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Im Abschlussbericht werden wie bisher auch sehr wohl Stellungnahmen und auch die Würdigung der Stellungnahmen bzw. das Protokoll der Erörterung abgedruckt, aber das bezieht sich auf die Stellungnahmen und auf die Anhörung zum Vorbericht. Das trennen wir seit Dezember 2006.

Dr. Norbert Banik: Ich habe eine Frage zu den Verfahren generell bei Amendments, wenn sehr lange Zeiträume zwischen initialem Berichtsplan und Amendment liegen. Wir sind ja speziell in den randomisierten Studien sehr strengen Regularien unterworfen und deshalb auch daran gewöhnt, dass sozusagen kein datengesteuertes Amenden von Plänen passieren soll. Wie können wir in diesem speziellen Verfahren und generell in der Zukunft in der Arbeit Ihres Instituts ... haben Sie sich Gedanken gemacht, wie man das sichern kann, dass sozusagen diese Amendments nicht datengesteuert passieren, bzw. welche Vorkehrungen kann man da treffen? Ich stelle mir vor, dass in den fast anderthalb Jahren zwischen Beginn des Verfahrens und dem Amendment 2 Studienextraktionen und wahrscheinlich auch schon Bewertungen stattgefunden haben und dann doch eine Datengesteuertheit nicht auszuschließen ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Zwei Gründe dafür:

Erstens: Das Institut hat ja im Gegensatz zu einem Hersteller keine Richtung bei einer Bewertung. Dafür ist das Institut ja vom Gesetzgeber als vollständig unabhängig eingerichtet worden. Das heißt, wir verfolgen nicht ein bestimmtes Ziel in der Empfehlung. Das heißt, es ist nicht anzunehmen, dass ein Amendment formuliert wird, weil entsprechende Daten in der Zwischenzeit aufgenommen oder nicht aufgenommen werden. Das ist schon aufgrund der Struktur des Instituts nicht möglich.

Zweitens: Alle Amendments enthalten eine Begründung, warum bestimmte Dinge geändert werden müssen. Man sagt nicht einfach, wir haben jetzt die Einschlusskriterien geändert, sondern man sagt auch, aus welchen Gründen das erforderlich ist. Es kann natürlich sein, dass bestimmte Dinge im Laufe der Arbeit zutage treten, die eine Änderung des Protokolls, der Methoden erforderlich machen.

Dr. Thomas Kaiser: Eine Bemerkung dazu: Ich denke, dass durch das zukünftige Verfahren der Diskussion der Berichtspläne, also der Methoden zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans, viele Punkte vorab einer gewissen detaillierteren Klärung zugeführt werden, sodass möglicherweise in manchen Fällen ein Amendment gar nicht erforderlich sein wird.

Zu dem Gefühl, das Sie möglicherweise haben, kann ich sagen: Es hat nichts mit Datensteuerung zu tun. Die ganzen Dinge, die dort geändert werden, liegen ja an tatsächlichen Zulassungsänderungen, die durchgeführt worden sind. Aber auch bei uns gibt es natürlich eine Entwicklung der Bewertung. Das Institut gibt es nicht einmal seit drei Jahren. Die Konkretisierung des Umgangs mit in der Fachinformation formulierten Punkten der Zulassung muss man sich ja im Institut erst einmal erarbeiten. So ist auch zu verstehen, dass in dem ersten Berichtsplan, der ja zu einem Zeitpunkt veröffentlicht wurde, als das Institut ganz wenige Mitarbeiter hatte – ich glaube, dass es der zweite Berichtsplan überhaupt war –, dass diese Ausführlichkeit der Besprechung der Zulassungskriterien dort noch nicht so gemacht wurde. In den zukünftigen Berichten und auch wie Sie sie sonst kennen, sind das einfach andere Diskussionen um die Zulassungskriterien. Das ist eine Entwicklung, die im Institut stattgefunden hat.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Außerdem, Herr Banik, wäre es doch so, dass ein solches fehlerhaftes Amendment, sollte es denn zielgerichtet sein und dann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, zu einer Ergebnisänderung führen würde, die man zum Zeitpunkt des Vorberichts diskutieren kann. Nehmen wir an, wir schließen bestimmte Endpunkte aus in einem solchen Amendment, so kann man zum Zeitpunkt des Vorberichts sagen, wir haben aber hier eine Studie, die dazu passen würde, aber die ist durch das Amendment ausgeschlossen worden.

Dr. Norbert Banik: Jetzt verstehe ich das auch. Ich sage das hauptsächlich auch vor dem Hintergrund einer anderen Diskussion, die wir auch schon mehrfach am Tisch hatten, nämlich der überwiegenden Signifikanz und p-Wert-Bezogenheit der Bewertungen. Unter diesem Aspekt sehe ich das auch. Wenn man das eine tut, sollte man vielleicht die p-Wert-Bezogenheit im eigenen Bewertungsverfahren auch noch einmal infrage stellen und sagen, da habe ich schon dreimal draufgeguckt – das sage ich hypothetisch –, jetzt gucke ich mir den p-Wert dann zum vierten Mal verbindlich noch einmal an. Das ist natürlich schwierig, das Element der Subjektivität da auszuschließen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist richtig. Aber es gibt ein Stellungnahmeverfahren, externe und mehrfache Review-Verfahren. Das Ganze ist maximal transparent. Ich glaube nicht, dass wir, auch wenn ich zwischendurch mal versuche, das Ganze von außen zu sehen, was natürlich schwierig ist, aber es geht, noch ein Mehr an Transparenz einbauen können. Das ist kaum noch möglich. Alle Schritte sind nachvollziehbar. Man kann sich aufgrund dessen, was publiziert wurde, alles angucken. Alles wird begründet, warum a aus b folgt und daraus c und warum nicht d. Wenn man das nicht verstanden hat, kann man immer noch in Erörterungen fragen, wieso das so ist und nicht so. Wenn das trotzdem am Ende nicht befriedigend ist, dann kann man immer noch auf der Ebene des Gemeinsamen Bundesausschusses sagen, ich habe doch das und das gesagt, und das ist hier nicht berücksichtigt. Ein Mehr an Berücksichtigung von Stellungnahmen und an Darstellung der Transparenz des Vorgehens ist mir von den Instituten, mit denen wir zusammenarbeiten, also vor allem in Europa HAS und NICE, so nicht bekannt. Wir sind jetzt, glaube ich, an einem Punkt angelangt, wo der Aufwand so maximal ist, dass wir aufpassen müssen, dass der Aufwand für Formalitäten nicht größer ist als der wissenschaftliche Aufwand, um den es geht.

Dr. Reinhold Hübner: Wie sieht denn der weitere Zeitplan bei der Bewertung der Glitazone aus? Ändert sich da etwas, Berichtsplan, Update?

Dr. Thomas Kaiser: Der Zeitplan wird mit dem bearbeiteten Berichtsplan aktualisiert und dann veröffentlicht. Das hängt ja auch von der Bewertung der Erörterung ab.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Auf jeden Fall sind die Bearbeitungen der Institutsberichte durch das GKV-WSG und durch das vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller angeforderte erneute Stellungnahmeverfahren für alles noch einmal erheblich aufgehoben.

Dann darf ich mich ganz herzlich bedanken. Sie sind ganz herzlich zu einem kleinen Imbiss eingeladen. Ich wünsche Ihnen eine sichere Heimreise, einen, so Sie noch in Urlaub fahren, schönen Urlaub und bedanke mich für die sehr interessante und zielgerichtete Diskussion in dieser Erörterung.

7 Nicht publizierte Dokumente, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht wurden

7.1 Takeda



Takeda Pharma

Takeda Pharma GmbH · Postfach 10 17 05 · 52017 Aachen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen – IQWiG
z. H. Frau Dr. Wieseler, Herrn Dr. Jost
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Telefon: 0241 941-0
Telefax: 0241 941-2222
E-Mail: info@takeda.de
www.takeda.de

EINGEGANGEN
- 8. AUG. 2007

Ihr Zeichen und Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Durchwahl Ruf-Nr.

Datum

MH/kl

0241-941-2730

7.08.2007

Nutzenbewertung der Glitazone (A05 - 05A)

Hier: Anfrage zur Verfügbarkeit klinischer Daten

A - zur Übertragbarkeit aus anderen Anwendungssituationen

B - aus Non-RCTs mit relevanter Evidenz

Sehr geehrte Frau Dr. Wieseler, sehr geehrter Herr Dr. Jost,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 2. 8. 2007, in dem Sie näher erläuterten, welche Art der Dokumentation hinsichtlich eines Nachweises der Übertragbarkeit von klinischen Daten aus Anwendungssituationen gewünscht wird, die nicht in vollem Umfang der zugelassenen Indikation für Pioglitazon innerhalb der EU entsprechen.

Mit Bezug auf Ihr Schreiben vom 25.7. 2007 legen wir Ihnen heute vor:

A - Dokumentation zur Übertragbarkeit der klinischen Daten aus anderen Anwendungssituationen

Die Einschränkung des Patientenkollektivs während des Zulassungsverfahrens zu Actos im Jahre 2000 erfolgte vor dem Hintergrund der seinerzeit noch begrenzten Datenlage zunächst für jene Patienten mit ‚unmet medical needs‘, nicht jedoch aufgrund einer vermuteten negativen Nutzen-Risiko-Relation für solche Patienten, die alternativ mit Metformin hätten behandelt werden können. Dies geht aus dem Scientific Discussion-Dokument des EPAR zu Actos eindeutig hervor.

Um die Übertragbarkeit der klinischen Daten aus den Studien mit Pioglitazon auf dieses Sub-Kollektiv zu überprüfen (Patienten, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoffen nicht ausreichend kontrolliert werden kann, die jedoch eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin aufweisen oder bei denen Metformin kontraindiziert ist), forderte das CHMP eine entsprechende post-hoc-Analyse der klinischen Daten an.

Die Ergebnisse dieser post-hoc-Analysen aus 5 klinischen Studien wurde dem CHMP während des Zulassungsverfahrens im Response-Dokument im May 2000 vorgelegt (s. Anlage A1): darin zeigte sich durchgängig, dass die klinische Datenlage des Sub-Kollektivs mit der der Gesamtpopulation vergleichbar war.

Dieses Ergebnis wurde auch seitens des CHMP anerkannt und bestätigt (s. Anlage A2 – Scientific discussion-Dokument des EPAR zu Actos, S. 14).

Desweiteren möchten wir darauf hinweisen, dass auch seitens der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA keine Zweifel an der Übertragbarkeit der klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit auf solche Patienten bestehen, die Pioglitazon erhalten, obwohl bei ihnen keine Unverträglichkeit gegenüber Metformin vorliegt: seitens der FDA wurde Actos ohne die in der EU bestehende Einschränkung des Patientenkollektivs zugelassen (s. Anlage A3).

B – Relevante Evidenz jenseits randomisierter klinischer Studien

Es gibt umfangreiche Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Pioglitazon aus der klinischen Praxis aus mehreren großen Versorgungsstudien sowie retrospektive Kohortenstudien und Metaanalysen, aus denen wir heute einen Auszug vorlegen:

- Anlage B1: Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Metformin and Thiazolidine Use in Medicare Patients With Heart Failure. *JAMA* 2003; 290: 81-65

(Auswertung der Daten von 25.663 Patienten aus der Akutversorgung)

- Anlage B2: Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, Metformin, and Outcomes in Older Patients with Diabetes and Heart Failure. An Observational Study. *Circulation* 2005; 111:583-590

(Retrospektive Kohortenstudie über 16.417 Patienten)

- Anlage B3: Delea ET, Oster G, Edelsberg JS, Phillips LS, Hagiwara M. Use of Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26: 2983-2989.

(Retrospektive Kohortenstudie über 5.441 Patienten unter TZD und 28103 Patienten in der Kontrollgruppe)

- Anlage B4: Gerits CM, Bhattachariya M, Manthana S, Baran R, Perez A, Kupfer S. A Comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalisation for acute myocardial infarction in type 2 diabetes. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (2007) (accepted for publication 24 July 2007).

(Retrospektive Kohortenstudie mit Daten von 29.911 Patienten)

- Anlage B5: Xu Y, Vallarino C, Baran RW, Spanheimer R. Risk of stroke and myocardial infarction is reduced in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone: results of a retrospective, claims-based study.

(Abstract accepted for forthcoming EASD – Section Cardiovascular complications; Therapeutic interventions)

- Anlage B6: Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Insulin Sensitizing Drug Use is Associated with a Reduced Risk of Myocardial Infarction in Type 2 Diabetics. *Circulation* 2003, 108 (17 Supplement): IV-767 (Abstract)

- Anlage B7: Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A Meta-Analysis Comparing the Effect of Thiazolidinediones on Cardiovascular Risk Factors. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2097-2104.

(Meta-Analyse über mehr als 8.000 Patienten)

Die Ergebnisse der bereits vorgelegten randomisierten klinischen Studien werden durch die Ergebnisse dieser non-RCTs, Kohortenstudien und Metaanalysen einhellig unterstrichen.

Die umfangreiche Datenlage aus der Anwendung in der klinischen Praxis sollte daher als zusätzliche Evidenz anerkannt und gegebenenfalls - wie durch das IQWiG angekündigt - durch adäquate Literaturrecherchen ergänzt werden.

Wir stehen Ihnen bei Rückfragen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
TAKEDA PHARMA GmbH

ppa.



Dr. med. R. Hübner
Bereichsleiter Medizin/ Klinische Forschung

i.V.



Dr. rer. nat. M. Hambrügge
Leitung Zulassung

Anlagen

Übertragbarkeit der klinischen Ergebnisse von zulassungskonformen Patientensubgruppen auf das breitere Patientenkollektiv der internationalen Studien

Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Ergebnisse klinischer Studien von Patientensubgruppen einerseits mit dem des gesamten Patientenkollektivs aus den internationalen Studien mit Pioglitazon andererseits wurden während des Zulassungsverfahrens auf Wunsch des CHMP Subgruppenanalysen durchgeführt und durch den Zulassungsinhaber Takeda Europe R&D Centre Ltd im Mai 2000 vorgelegt.

Die Ergebnisse dieser post-hoc-Analysen aus mehreren klinischen Studien belegen durchgängig eine vergleichbare Senkung des HbA_{1c} sowie die Nachhaltigkeit des antidiabetischen Effektes.

Sie sind im Folgenden dargestellt unter

1.A Combination of pioglitazone + metformin in obese patients inadequately controlled on metformin

und

1.B Patients in whom metformin is not recommended or not tolerated

1.A COMBINATION OF PIOGLITAZONE + METFORMIN IN OBESE PATIENTS INADEQUATELY CONTROLLED ON METFORMIN

Controlled Study

In the pioglitazone + metformin combination study PNFP-027 the entry criteria required an HbA_{1C} $\geq 8.0\%$. Therefore all patients were inadequately controlled and needed additional therapy. As might be expected in a group of patients on metformin, they were all relatively overweight, the mean BMI of patients was 32.1kg/m² (Range 19.6 – 47.3kg/m²).

The BMI at which metformin treatment becomes appropriate is not very clear. However, a recent article¹ suggests it should be used in patients with a BMI >25. In this study, approximately 95% of patients had abnormal BMI ($\geq 24.9\text{kg/m}^2$). In practical the data from PNFP-027 reflects the use of pioglitazone in obese patients (see Figure 1).

The distribution of BMI by quartile is shown below:

Quartile	BMI range (kg/m ²)
0 – 25% (Q1)	19.6 – 28.0
25 – 75% (Q2/Q3)	28.0 – 35.3
75 – 100% (Q4)	35.3 – 47.3

As can be seen 75% of patients have BMI >28kg/m².

1. Donnelly R et al. Vascular complications of diabetes. *BMJ*. 2000; 320: 1062-66.
N.B. This reference can be found after Appendix I to Question 1.

Figure 1

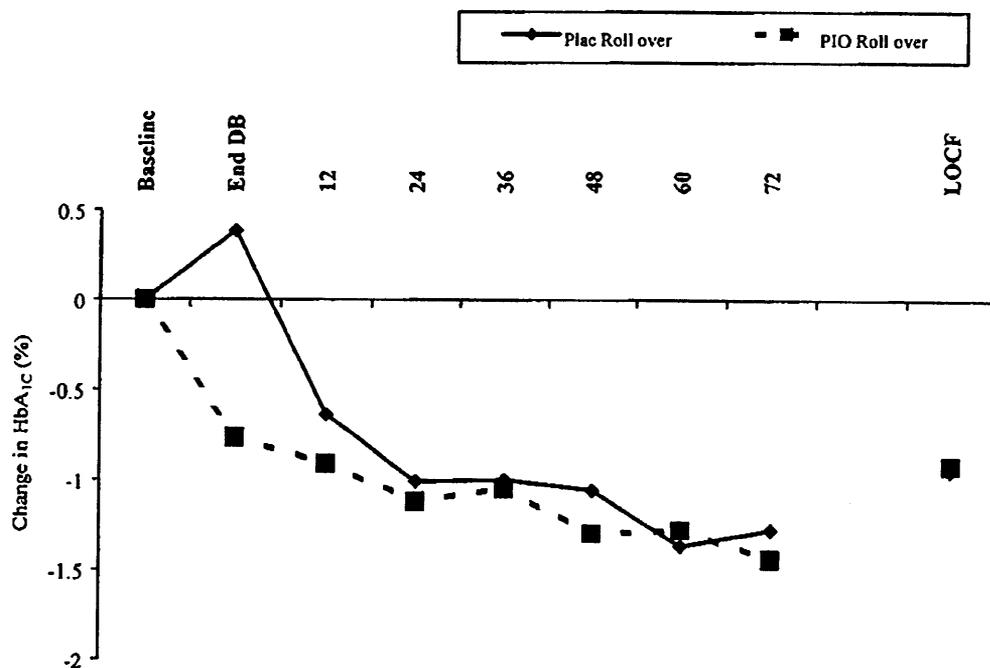
Mean Change in HbA_{1c} in Pioglitazone + Metformin Study (PNFP-027)



Long-Term Study of the Addition of Pioglitazone to Metformin

Patients completing placebo-controlled studies in US were allowed to enter an open long-term extension study (PNFP-031). The final data from this study have recently become available and the results of HbA_{1c} of patients treated for over one year are described below. Data from the pioglitazone + sulphonylurea (extension of PNFP-010) are described separately from the extension of pioglitazone + metformin (PNFP-027). Patients who had been on placebo in the original double-blind study were transferred to pioglitazone (Roll-over placebo group) whilst those originally on pioglitazone continued on this therapy (Roll-over pioglitazone group). One hundred and fifty-four (154) patients entered the long-term study from PNFP-027, the placebo-controlled addition of pioglitazone to metformin, and 108 were followed for ≥ 48 weeks. Figure 2 shows the results of long-term efficacy described by HbA_{1c}. This is maintained for up to 72 weeks and the LOCF analysis suggests only a small effect due to drop outs.

Figure 2 Mean change in HbA_{1c} in long-term open extension of pioglitazone added to metformin (PNFP-027)



End DB = end of double-blind period – 16 weeks after baseline.

LOCF = last observation carried forward.

Solid line indicates patients who had placebo in the initial double-blind period, then took pioglitazone in the open extension.

Dotted line indicates patients who had pioglitazone in both double-blind and open phases.

All patients received their usual dose of metformin throughout the study.

As described earlier, 95% of this total population can be considered obese and therefore these results reflect the use of pioglitazone in overweight patients.

1.A CONCLUSION

The efficacy of pioglitazone + metformin seen in the controlled study reflects the use of pioglitazone in obese patients and is maintained in the long-term open study.

1.B PATIENTS IN WHOM METFORMIN IS NOT RECOMMENDED OR NOT TOLERATED

The main reasons for not recommending metformin are shown in Table 2 (reproduced from International Textbook of Diabetes eds. Alberti, Zimmet, De Fronzo: Vol 1, p856). Included in clinical trials with pioglitazone were patients with contra-indications related to abnormal creatinine and age (≥ 65).

Table 2 Contraindications for Metformin

Ketosis –prone disease
Pregnancy
Acute complications (severe infections, major operations and trauma)
Diabetes with significant late complications (nephropathy, retinopathy)
Before intravenous urography or aortography
Impaired renal function
Liver damage
Alcoholism
Severe cardiovascular or respiratory disease
Deficiencies of vitamin B ₁₂ , folic acid and iron
Bad general condition (e.g malnutrition, dehydration)
Old age

Data relating to prior intolerance of metformin were not collected in the clinical trial which assessed pioglitazone + sulphonylurea, so definitive information on lack of tolerance to metformin cannot be generated. However the main reason for not tolerating metformin is associated with gastro-intestinal symptoms. Patients having these symptoms before pioglitazone studies have been identified: these are patients who might be more prone to be intolerant of metformin

Controlled US Study

In study PNFP-010, patients were randomly allocated to receive placebo, 15mg pioglitazone or 30mg pioglitazone in addition to their usual (stabilised) sulphonylurea therapy in double-blind fashion for 16 weeks. The number of patients in the pioglitazone + sulphonylurea study (PNFP-010) to whom metformin is not recommended or might not be tolerated are shown in Table 3.

Table 3

	Total no. of patients in PNFP-010	Creatinine $\geq 1.2\text{mg/dL}$ at any time in study	Age ≥ 65	Total not recommended ^a	GI Symptoms (possibly intolerant to metformin)	Possibly intolerant and/or not recommended ^b
Placebo	187	30	41	59	65	102
15mg	184	23	38	56	71	100
30mg	189	13	42	47	79	109

^a Some patients have both age ≥ 65 and elevated creatinine.

^b Some patients have both GI symptoms and are 'not recommended'

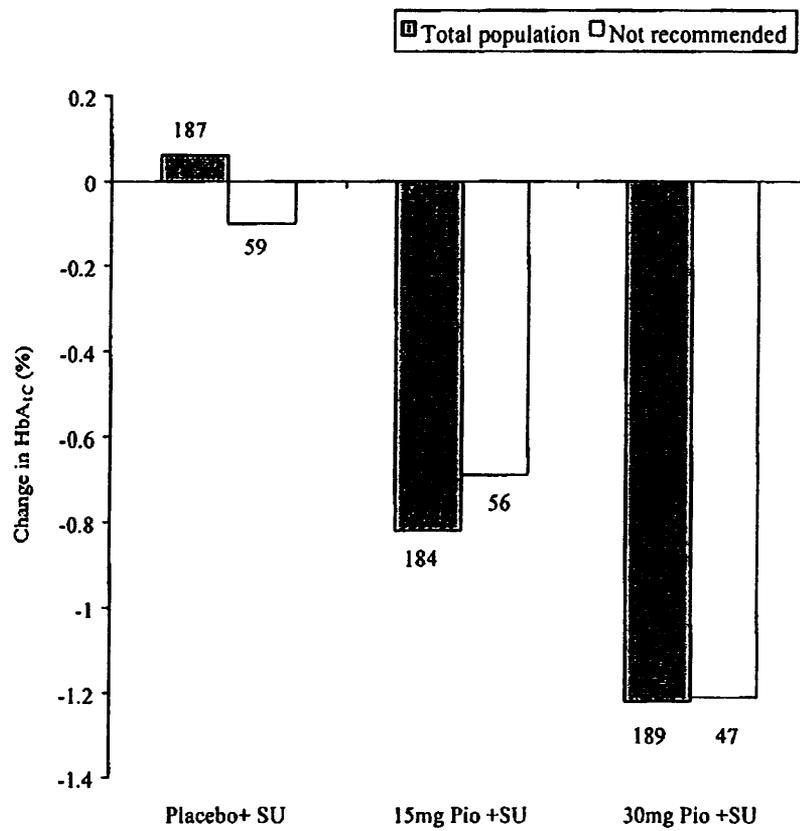
Since the elevated creatinine group is small, this has been merged with the elderly group, since both constitute 'not recommended'.

Patients in whom Metformin is not Recommended (Age ≥ 65 and/or creatinine $\geq 1.2\text{mg/dl}$)

The changes in HbA_{1C} in this group are very similar to those seen in the total population of the PNFP-010 study (Figure 3). Changes in FBG (not illustrated) show similar results.

Figure 3

Mean Change in HbA_{1c} in patients where metformin is not recommended
Subgroups taken from PNFP-010. Number of patients is shown by each bar.

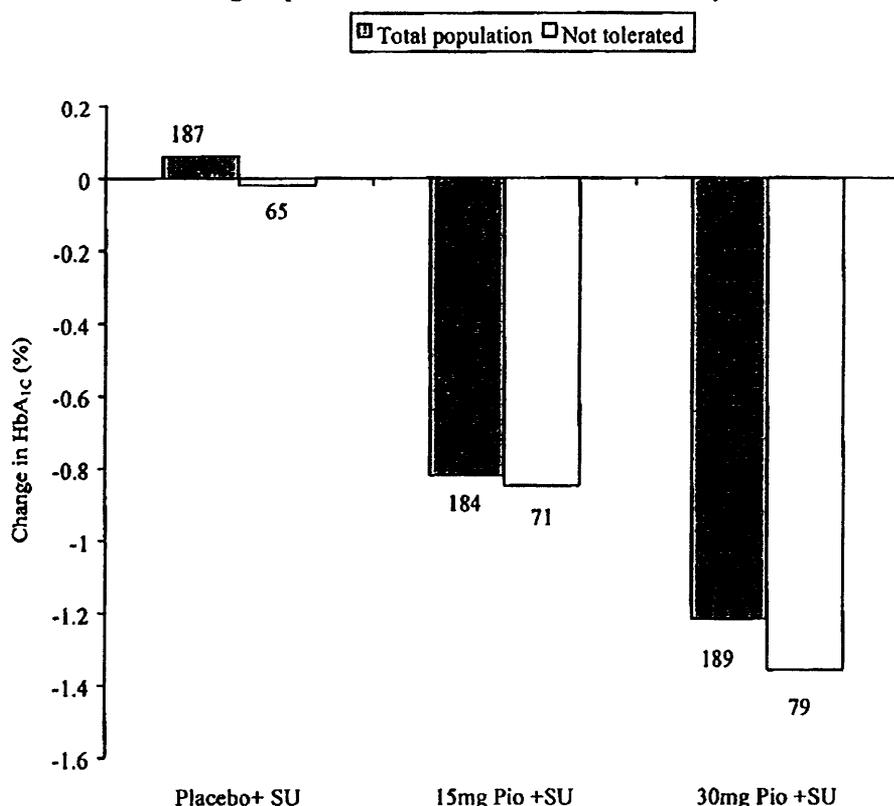


Patients Possibly Intolerant to Metformin

In the group of patients, in whom metformin might not be tolerated, the change in HbA_{1c} is shown in Figure 4. The improvement seen in patients with symptoms is similar to that seen in the total population of the PNFP-010 study.

Figure 4

Mean Change in HbA_{1c} in patients in whom metformin might not be tolerated
 Subgroups taken from PNFP-010. Number of patients is shown by each bar.



Controlled Japanese Studies

Two controlled studies were undertaken in Japan to study the combination of sulphonylurea and pioglitazone. Both were blinded, placebo-controlled and of 12 weeks duration, with glycaemic control as the primary endpoint. Study OCT-003 was single-blind and study CCT-012 was double-blind.

The number of patients in these studies in whom metformin is not indicated or might not be tolerated is shown in Table 4. The number of patients with GI symptoms is low, as is the number with abnormal creatinine. To make these analyses meaningful, the not recommended and not tolerated groups in each study have been shown together. As can be seen in Figures 5 and 6, the response to pioglitazone in combination with sulphonylurea is similar in those patients in whom metformin is not indicated or might not be tolerated as in the total population of the study.

	Total no. of patients in OCT-003	Age ≥ 65	Not recommended ^a	GI Symptoms (possibly intolerant to metformin)	Possibly intolerant and/or not recommended ^b
Placebo	65	12	12	5	15
15mg	71	17	17	2	18
30mg	66	17	17	4	20
45mg	70	19	19	1	19

	Total no. of patients in CCT-012	Age ≥ 65	Not recommended ^a	GI Symptoms (possibly intolerant to metformin)	Possibly intolerant and/or not recommended ^b
Placebo	71	26	27	7	31
30mg	75	20	20	7	26

^a Some patients have both age ≥ 65 and elevated creatinine.

^b Some patients have both GI symptoms and are 'not recommended'

Figure 5 Mean Change in HbA_{1c} in patients where metformin not recommended or not tolerated (OCT-003). Number of patients is shown by each bar

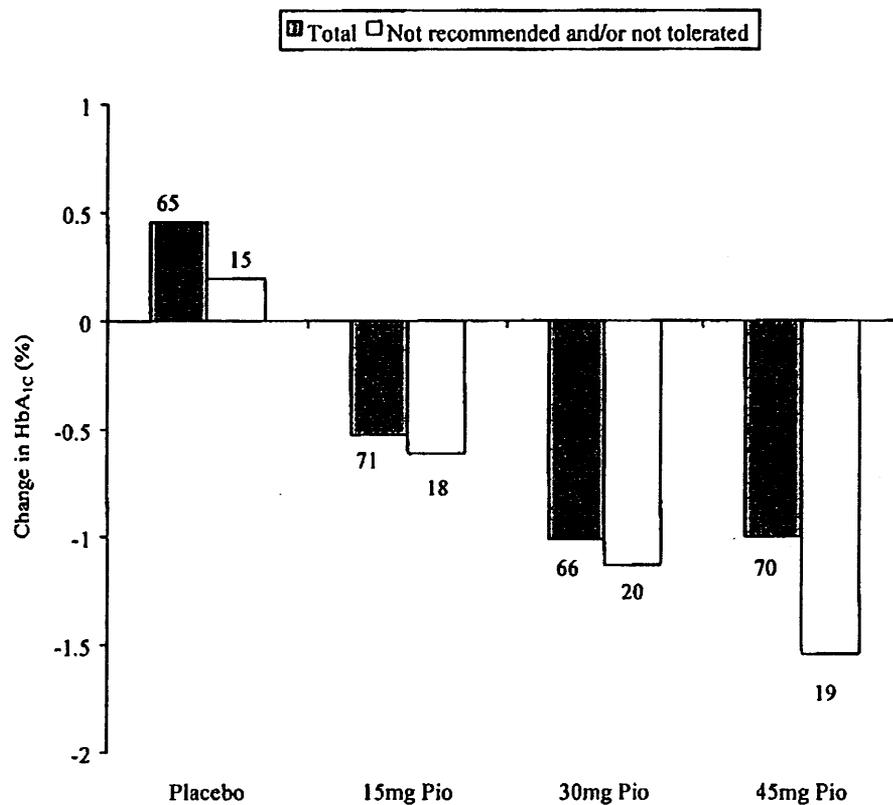
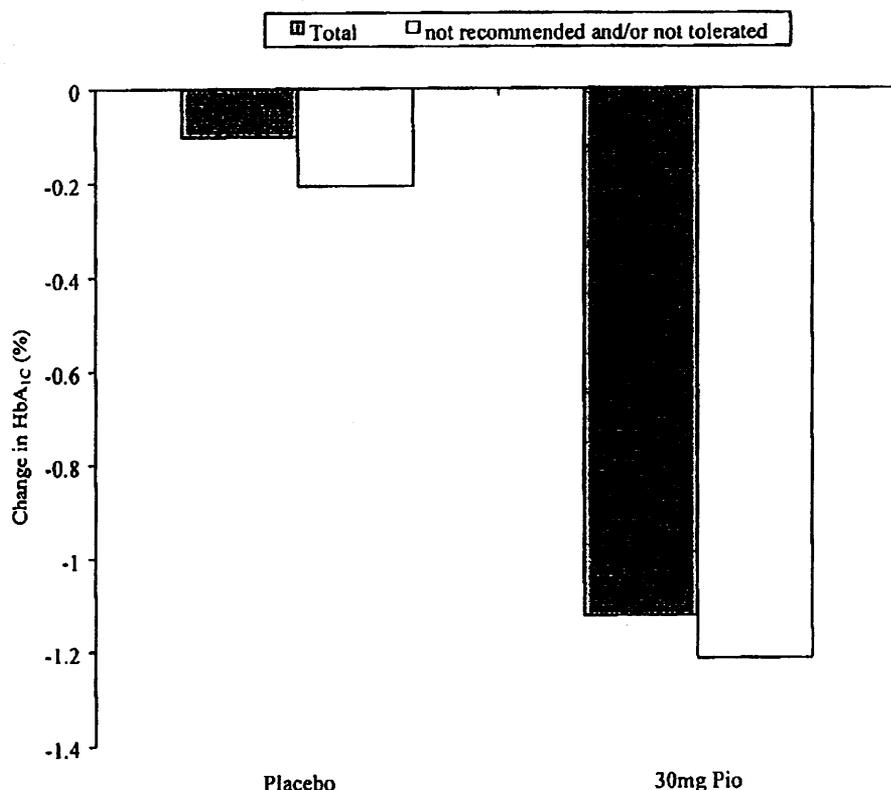


Figure 6

Mean Change in HbA_{1c} in patients where metformin not recommended or not tolerated (CCT-012)

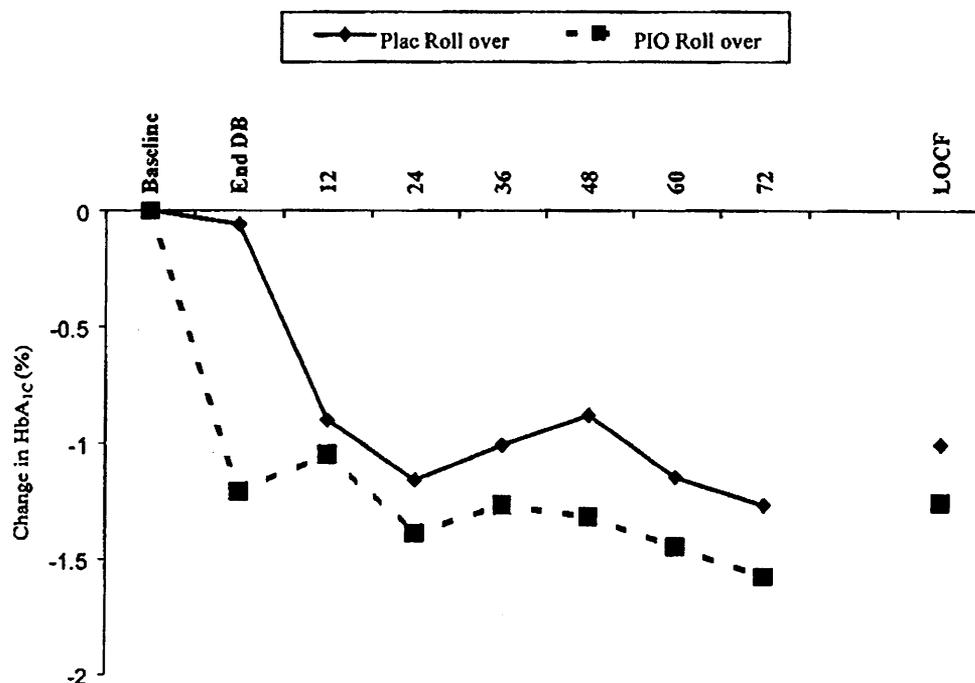


Long-Term Studies of Addition of Pioglitazone to Sulphonylurea

Patients completing placebo-controlled studies in US were allowed to enter an open long-term extension study (PNFP-031). The final data from this study have recently become available and the results of HbA_{1c} are described below. The data from the pioglitazone + sulphonylurea (extension of PNFP-010) are described separately from the extension of pioglitazone + metformin (PNFP-027). Patients who had been on placebo in the original double-blind study were transferred to pioglitazone (Roll-over placebo group) whilst those originally on pioglitazone continued on this therapy (Roll-over pioglitazone group).

A total of 236 patients entered this open extension from the pioglitazone + sulphonylurea study (PNFP-010). Of these 76 had originally been on placebo, and 160 on pioglitazone in the double-blind study. Of these 236 patients, 166 completed 48 weeks of treatment, and 137 completed 72 weeks. The results of their metabolic control are shown in Figure 7, together with a last observation carried forward (LOCF) value. This shows a good maintenance of effect over time, and the LOCF value suggests that patients withdrawing are not having a major impact on the results.

Figure 7 Mean change in HbA_{1c} in long-term open extension of pioglitazone added to sulphonylurea



End DB = end of double-blind period – 16 weeks after baseline

LOCF = last observation carried forward.

Solid line indicates patients who had placebo in the initial double-blind period, then took pioglitazone in the open extension.

Dotted line indicates patients who had pioglitazone in both double-blind and open phases.

All patients received their usual dose of sulphonylurea throughout the study.

The number of patients in the various categories of not recommended or not tolerated are shown in the table below.

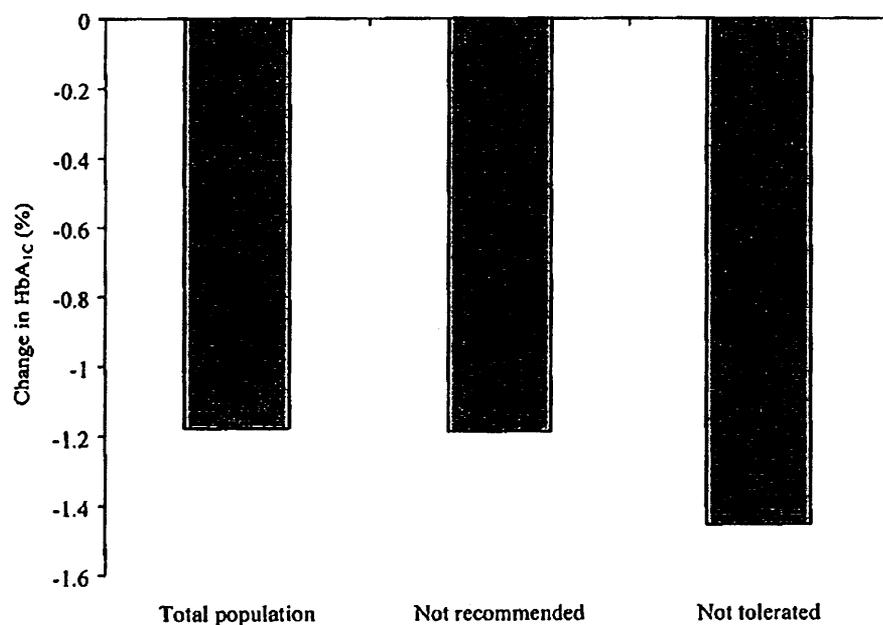
	Entering long-term extension	Treated for \geq 48 weeks
\geq 65 years	48	41
Creatinine \geq 1.2mg/dl	27	23
Not recommended ^a	65	55
GI Symptoms (possibly intolerant to metformin)	90	55
Possibly intolerant and/or not recommended ^b	132	92

^a Some patients have both age \geq 65 and elevated creatinine.

^b Some patients have both GI symptoms and are 'not recommended'

The 48 week results from the subgroups, not indicated (≥ 65 years and/or creatinine ≥ 1.2 mg/dl) and GI symptoms at baseline are shown in Figure 8. Neither of these subgroups differs substantially from the total population.

Figure 8 Mean change of HbA_{1c} in patients where metformin not recommended or not tolerated at week 48 (PNFP-010)



In addition, two open long-term studies were conducted in Japan, OCT-016 for 28 weeks, and OCT-001 where patients were followed for over a year. Numbers of patients in these studies and 'not indicated / not tolerated' subgroup are shown in the following tables.

Table 6a OCT-001	
	pioglitazone
Patients entered	176
Patients followed ≥ 48 weeks	133
Metformin not indicated / not tolerated	57
Followed for ≥ 48 weeks	48
Table 6b OCT-016	
	pioglitazone
Patients entered	80
Patients followed ≥ 28 weeks	49
Metformin not indicated / not tolerated	25
Followed for ≥ 28 weeks	11

Inspection of Figures 9 and 10 suggest the not indicated / not tolerated group has similar efficacy to the total group of patients.

Figure 9

Mean change in HbA_{1c} in patients where metformin not recommended or not tolerated (OCT-001)

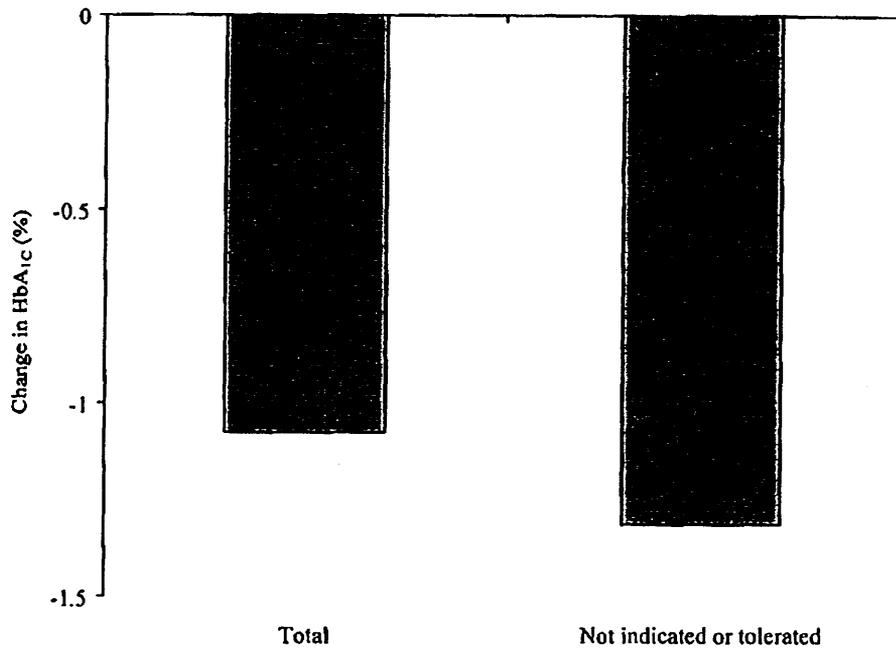
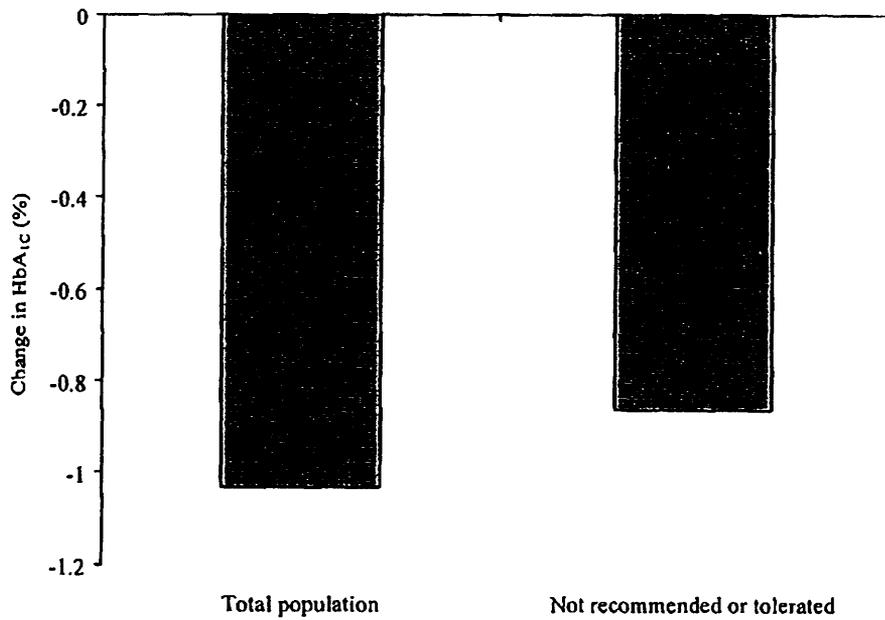


Figure 10

Mean change in HbA_{1c} in patients where metformin not recommended or not tolerated (OCT-016)



1.B CONCLUSION

The studies where pioglitazone was added to sulphonylurea showed consistently that where metformin would have been contra-indicated or where likely to be poorly tolerated, the overall efficacy of pioglitazone is similar to the total group in controlled studies, and the effect is maintained in the long term.

7.2 GSK



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG · D-80700 München

Frau
Dr. Beate Wieseler
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen – IQWiG
Dillenburger Str. 27
51105 Köln-Kalk

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Theresienhöhe 11
D-80339 München

Tel. +49 (0) 89 360 44-0
Fax +49 (0) 89 360 44-8000

Service Team
Tel. 0800 1 22 33 55
Service Fax
Fax 0800 1 22 33 66

e-mail: service.info@gsk.com

Tel-DW: - 8204
Fax-DW: - 98204

7. August 2007

Einreichung von Studienmaterialien (bezugnehmend auf die wissenschaftliche Erörterung am 18. Juli 2007)

Sehr geehrte Frau Dr. Wieseler,

wie bei der wissenschaftlichen Erörterung am 18. Juli 2007 diskutiert und in Ihrem Schreiben vom 25. Juli 2007 bestätigt und terminiert, ergreifen wir gern die Gelegenheit, dem IQWiG weitere Materialien zur Verfügung zu stellen.

Dabei geht es zum einen um die Übertragbarkeit von Studiendaten, die bei Patienten erhoben wurden, von denen nicht bekannt ist, ob sie Metformin vertragen oder nicht, auf die engere Patientenpopulation im Rahmen der zugelassenen Indikation, die eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit voraussetzt.

Zum anderen möchten wir zusätzliche Daten aus nicht-randomisierten Studien vorlegen, die weitere Informationen zur patientenrelevanten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rosiglitazon unter Alltagsbedingungen liefern.

1. Übertragbarkeit von Studiendaten aus einer erweiterten Patientenpopulation auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit

Wie im Berichtsplan dargelegt, zieht das IQWiG bei seiner Bewertung nur Studien heran, die exakt im Rahmen der zugelassenen Indikation durchgeführt wurden. Das heißt für die Monotherapie mit Rosiglitazon oder die Kombination von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff, dass vorher eine Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation nachgewiesen sein muss. Im Berichtsplan wird dazu gefordert, dass diese Kriterien als Ein-/Ausschlusskriterien der entsprechenden Studien definiert sein müssten, was im Rahmen der zulassungsrelevanten klinischen Studien allerdings nicht erhoben wurde.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden der EMEA im März 2000 von GSK post-hoc Subgruppen-Analysen vorgelegt, aus denen hervorgeht, dass die Wirkung und das Sicherheitsprofil von Rosiglitazon plus Metformin bei Patienten, die mit gastrointestinalen Nebenwirkungen auf Metformin reagieren, vergleichbar ist mit dem Profil bei Patienten, die unter Metformin keine Nebenwirkungen hatten. Die entsprechenden Angaben zu HbA1c, FPG, Insulinresistenz (HOMA), Langzeitwirkung und Sicherheitsprofil finden Sie auf den Seiten 34-40 des in der Anlage beigefügten Ergänzungsdokuments zum Zulassungsantrag; zusätzlich wird in der anschließenden Diskussion darauf eingegangen.

In dem European Public Assessment Report (EPAR), den wir Ihnen ebenfalls als Anlage beifügen, kam die EMEA auf Seite 10 zu folgender Schlussfolgerung:

„However, it is not expected that patients intolerant to metformin will have a different response regarding glucose control by RSG. Data for patients intolerant to metformin were not available. However, data were submitted showing that there were no differences in efficacy and safety of RSG added to metformin in 114 patients who had metformin related gastrointestinal adverse events (but continued on metformin) compared to patients without gastrointestinal disturbances. Since RSG does not induce gastrointestinal adverse events, it can be assumed that it can be safely used in metformin intolerant patients.“

Folglich ist die EMEA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus einer erweiterten Patientenpopulation auf die engere Population der Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit und ausgewählten Metformin-Kontraindikationen ausgegangen (siehe die entsprechenden Abschnitte des EPARs).

Deshalb beantragen wir, dass auch diejenigen Studien mit Rosiglitazon, die aufgrund des fehlenden Nachweises von Metformin-Unverträglichkeit oder -Gegenanzeigen vom IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden, in die Nutzenbewertung mit aufgenommen werden. Wenn sich das IQWiG dieser Interpretation anschließt, sollte diese Bewertung dazu führen, dass die Ergebnisse aller betreffenden Studien direkt mit in das Fazit der Nutzenbewertung einfließen (vgl. das Flow-Chart des IQWiG zur Studienbewertung, das während der wissenschaftlichen Erörterung gezeigt und diskutiert wurde).

Zu einer positiven Bewertung der Übertragbarkeit liefern unseres Erachtens auch weitere, im Folgenden zitierte epidemiologische Daten unterstützende Evidenz. Die zitierten fünf Arbeiten zeigen, mit welcher Prävalenz Metformin-Kontraindikationen und -Unverträglichkeit in einer Population von Patienten unter einer Therapie mit oralen Antidiabetika auftreten. Diese Studienpopulation entspricht sehr gut derjenigen, welche in den Zulassungsstudien für Rosiglitazon und weiteren identifizierten Studien, deren Übertragbarkeit auf die Zulassungsindikation bisher noch als fraglich angesehen wird, eingeschlossen wurde. Die Arbeiten beruhen auf Daten aus Deutschland (Holstein et al. 1999), Großbritannien (Emslie-Smith et al. 2001 und Sulkin et al. 1997), Australien (Yap et al. 1998) und den USA (Horlen et al. 2002). Sie zeigen Prävalenzen für die dort beschriebenen Metformin-Kontraindikationen und Komplikationen unter Metformin von 25% bis 73% unter realen Behandlungsbedingungen.

Wir sind der Meinung, dass solche hohen Prävalenzen – ohne auf eine exakte Schätzung dieser abzielen – ebenfalls wichtige Evidenz zur Beantwortung der Frage der Übertragbarkeit der Daten darstellen. Es ist nämlich davon auszugehen, dass Metformin-Kontraindikationen und -Unverträglichkeit angesichts dieser Prävalenz ohnehin in der eingeschlossenen Studienpopulation vorlagen und dies nur durch das fehlende explizite Abfragen dieser Kriterien nicht nachweisbar ist. Damit umfassen die fraglichen Studien sehr wahrscheinlich bereits zu mindestens einem Viertel auch diejenigen Patienten, die in der Nutzenbewertung nach Amendment 2 isoliert betrachtet werden sollten.

Zusammengefasst sind diese beträchtliche Häufigkeit in den Studienpopulationen und die von der EMEA attestierte (und weiter oben kurz diskutierte) Übertragbarkeit in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit für ausgewählte Metformin-Kontraindikationen und -Unverträglichkeit sehr konsistente Argumente für die vollständige Einbeziehung dieser Studien in die Nutzenbewertung.

Literatur:

Emslie-Smith et al., Diabet Med. 2001;18: 483-488

Holstein et al., Diabet Med. 1999; 16: 692-696

Horten et al., JAMA 2002; 287: 2504-2505

Sulkin et al., Diabetes Care 1997; 20: 925-928

Yap et al., J Clin Pharm Ther. 1998; 23: 457-465

2. Zusätzliche Evidenz aus nicht-randomisierten Studien zum Nutzen von Rosiglitazon

Zwei kürzlich publizierte, sehr große retrospektive epidemiologische Kohortenstudien (Datenbankstudien) an insgesamt mehr als 66.000 Patienten aus den USA (McAfee et al. 2007 und Kahler et al. 2007) beschäftigten sich mit patientenrelevantem Outcome (kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität) bei Typ-II-Diabetikern, die mit unterschiedlichen oralen Antidiabetika, darunter auch mit Glitazonen (McAfee et al. 2007 betrachtet hier exklusiv Rosiglitazon), behandelt wurden.

Diese Arbeiten kommen zu dem Ergebnis, dass nach entsprechendem Matching bzw. Adjustierung potentieller Confounder kein von Sulfonylharnstoff oder Metformin unterschiedliches Profil bezüglich des patientenrelevanten Outcome zu beobachten war.

Diese beiden Arbeiten basieren auf Patientenkohorten, die bezüglich der engen Zulassungsindikation nicht im Detail charakterisierbar sind. Da jedoch auch hier von einer hohen Prävalenz von Patienten mit Metformin-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit in den beiden Kohorten auszugehen ist (vergleiche Ausführungen oben), dürfte diese engere Patientenpopulation weitgehend mit repräsentiert sein. Insofern stellen die Ergebnisse dieser beiden

Studien auch unterstützende Evidenz zur Frage einer Übertragbarkeit, wie sie im vorherigen Abschnitt diskutiert wurde, dar.

Zusätzlich tragen die beiden Arbeiten aber auch direkte Evidenz zur Nutzenbewertung der Glitazone und speziell von Rosiglitazon bei, als sie patientenrelevante Therapieziele unter Alltagsbedingungen charakterisieren. Diese beiden Arbeiten sollten deshalb unseres Erachtens ebenfalls Eingang in die Nutzenbewertung finden.

Darüber hinaus verweisen wir auf zwei Publikationen von Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rosiglitazon in der täglichen Praxis in Deutschland, die bestätigen, dass Rosiglitazon auch unter Alltagsbedingungen sicher und gut verträglich ist (Rosak et al. 2005; Rosak et al. 2006).

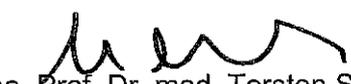
Literatur:

- McAfee et al., Pharmacoepidemiology & Drug Safety 2007; 16: 711-725*
Kahler et al., Diabetes Care 2007; 30: 1689-1693
Rosak et al., Int J Clin Pract 2005; 59: 1131-1136
Rosak et al., Int J Clin Pract 2006; 60: 1040-1047

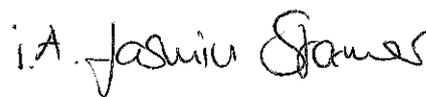
Sollten weitere Fragen Ihrerseits bestehen, stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG



ppa. Prof. Dr. med. Torsten Strohmeyer
Leitung Forschung & Medizin



i. V. Uwe Lützelberger
Leitung Erstattung & Gesundheitsökonomie
Corporate Affairs & Business Support

Anlage

4. Safety and Efficacy of Patients with Gastrointestinal Adverse Experiences on Metformin

Patients in the SU combination studies may have tried metformin at some time in the past (either first-line, or as adjunct therapy) but had sufficiently pronounced GI intolerance to have it withdrawn. Historical data of this type was not collected for these patients, so it is not possible to examine the usefulness of RSG in patients whose intolerance of metformin was so marked as to lead to discontinuation. However, it is possible to assess patients with GI disturbances in the metformin combination studies, with events which were not so severe as to lead to withdrawal of the drug.

A *post hoc* analysis has been performed of patients in the metformin combination studies who reported one or more of the GI adverse experiences classically associated with metformin: diarrhoea, flatulence or abdominal pain, whilst they were on metformin (i.e. during the study run-in, or post-randomisation).

Demography

A total of 73/225 (32%) reported one or more of the 3 specified GI adverse experiences in MET alone group and 114/338(34%) in the MET + RSG group (Table 11). Women were more likely to experience GI adverse experiences than men, but otherwise the demographic and disease-related characteristics were well matched between those with and those without GI disturbances, and between the two treatment groups.

Table 11: Demographic and Baseline Characteristics Sub-Divided by Presence/Absence of GI Adverse Experiences* Patients Inadequately Controlled on Metformin

	Metformin alone				Metformin plus RSG			
	No GI side effects (N= 152)		GI side effects (N= 73)		No GI side effects (N= 224)		GI side effects (N= 114)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Age (years)								
< 65	110	72	47	64	167	75	78	68
≥ 65	42	28	26	36	57	25	36	32
Mean ± SD	58.6 ± 9		60.3 ± 10		57.1 ± 10		59.3 ± 9	
Range	38 – 81		41 – 81		36 – 82		41 – 80	
Gender								
Male	113	74	46	63	148	66	67	59
Female	39	26	27	37	76	34	47	41
BMI (kg/m²)								
< 27	30	20	18	25	52	23	25	22
≥ 27	122	80	55	75	172	77	89	78
Mean ± SD	30.8 ± 4		30.3 ± 5		30.0 ± 4		30.3 ± 4	
Range	20.2 – 38.4		20.0 – 40.8		19.5 – 38.8		21.1 – 41.8	
Race								
White	114	75	61	84	170	76	99	87
Black	14	9	2	3	22	10	7	6
Other	24	16	10	14	32	14	8	7
Type 2 Diagnosis (years)								
Mean ± SD	7.4 ± 6		6.9 ± 6		7.5 ± 6		8.6 ± 9	
Range	0 – 29		0 – 34		0 – 27		0 – 47	
Baseline FPG (mg/dL)								
Mean ± SD	217 ± 58		202 ± 48		219 ± 56		213 ± 53	
Range	123 – 400		131 – 364		94 – 388		120 – 358	
Baseline HbA1c(%)								
Mean ± SD	8.75 ± 1.3		8.62 ± 1.3		8.86 ± 1.4		8.87 ± 1.4	
Range	6.2 – 13.0		6.2 – 12.0		6.0 – 12.8		6.0 – 13.4	

* Defined as diarrhoea, flatulence or abdominal pain occurring whilst the patient was on metformin (ie during study run-in, or post-randomisation).

Efficacy in Double-Blind Studies

The change from baseline at the end of the 26 week double-blind studies in HbA1c and FPG are illustrated in Figures 14 and 15. Improvements in glycaemia for patients who did report GI Adverse Experiences were no worse than for patients who did not. The presence or absence of GI side effects with metformin appears to make no difference to the efficacy that can be obtained by adding rosiglitazone. It is likely that this will also apply in cases where the GI effects are so severe that patients discontinue metformin (true intolerance to metformin).

Figure 14: Mean Change from Baseline in HbA1c Sub-divided by Presence/Absence of GI Adverse Experiences Rosiglitazone Added to Metformin

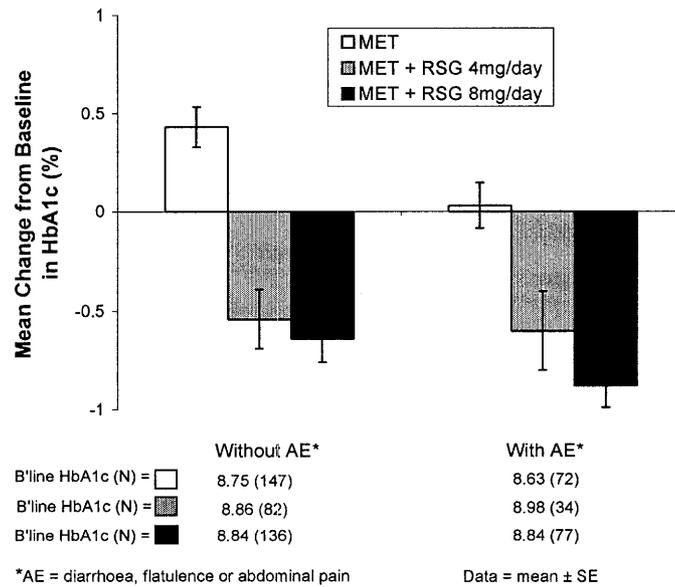
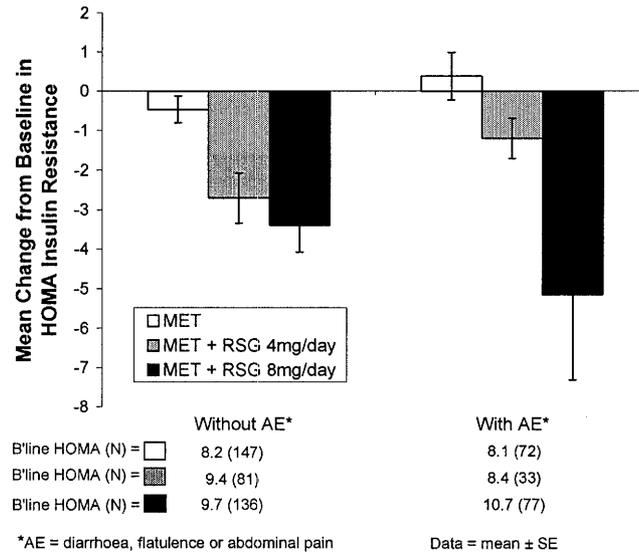


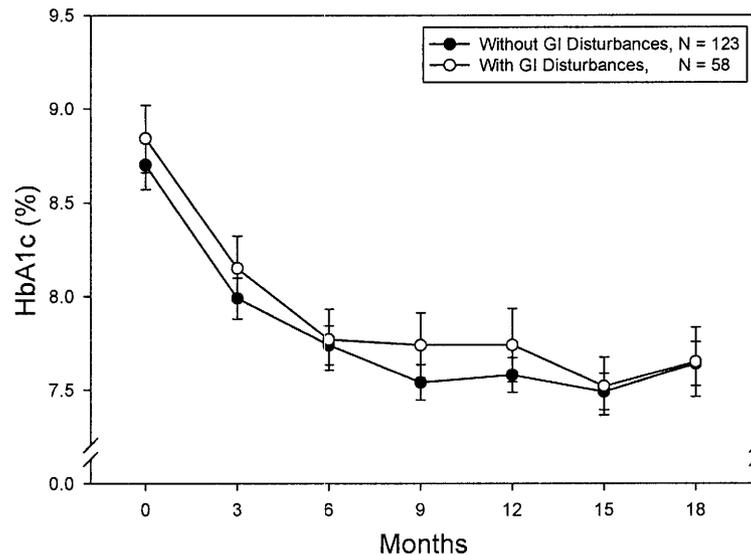
Figure 16: Mean Change from Baseline in HOMA Insulin Resistance Sub-divided by Presence/Absence of GI Adverse Experiences Rosiglitazone Added to Metformin



Long Term Efficacy: Double-Blind and Open Label Studies

Long term efficacy from the combined experience in double-blind studies and their open-label extensions, in which patients received a maximum RSG dose of 8mg/day, is presented in Figure 17. Consistent with the data from the double-blind studies described above, the magnitude and sustained nature of the reductions in glycaemia were superimposable for patients with and without GI disturbances.

Figure 17: Mean HbA1c divided by Presence/Absence of GI Adverse Experiences* in Patients Completing 18 months Treatment with Rosiglitazone Added to Metformin



* Defined as diarrhoea, flatulence or abdominal pain.

Adverse Experiences

The adverse experiences of diarrhoea, flatulence and abdominal pain were, by definition, more common in the GI side effect group, compared to the overall population, as were the commonly associated adverse experiences of nausea, fatigue and headache. Otherwise, there were no substantial differences between the adverse event profiles in patients with/without GI disturbances (Table 12).

Importantly, given that the GI side effects of metformin may be associated with impairment of Vitamin B₁₂ absorption (Metformin US Prescribing Information), there was no increased rate of anaemia in patients with GI disturbances in the MET + RSG group (6.1%), compared with the overall MET + RSG population (7.1%). This was also little different from the incidence of anaemia reported in the MET only group who had GI side effects (5.5%).

There were no cases of cardiac failure.

Table 12: Post-Randomisation Adverse Experiences Occurring in 5% or more Patients, Divided by Presence/Absence of GI Adverse Experiences* (Double-Blind Studies)

% of patients with adverse experience Preferred Term	Metformin alone		Metformin plus Rosiglitazone	
	All Patients (N= 225)	GI side effects (N= 73)	All Patients (N= 338)	GI side effects (N= 114)
Diarrhoea	15.6	47.9	12.7	37.7
Upper respiratory tract infection	8.9	9.6	16.0	14.9
Injury	7.6	5.5	8.0	10.5
Headache	8.9	12.3	6.5	10.5
Fatigue	4.0	6.8	5.9	10.5
Flatulence	2.7	8.2	3.3	9.6
Abdominal Pain	2.7	8.2	3.0	8.8
Nausea	3.1	4.1	4.1	7.0
Back Pain	4.0	1.4	5.0	7.0
Anaemia	2.2	5.5	7.1	6.1
Infection, viral	3.6	4.1	5.0	6.1
Dizziness	3.6	1.4	3.0	6.1
Arthralgia	2.2	1.4	5.0	4.4
Sinusitis	5.3	4.1	6.2	3.5
Hypertension	5.3	2.7	1.5	0.9

aggravated

* Defined as diarrhoea, flatulence or abdominal pain occurring whilst the patient was on metformin (ie during study run-in, or post-randomisation).

Data Source: AdHoc 406.1.1.a & MAA Safety Summary Table 47

Over the 6 month duration of the double-blind studies, of the patients who reported GI adverse experiences, those receiving MET + RSG gained 1.8 kg (2.0 %) in weight, compared with a loss of 0.3 kg (0.4 %) in those patients continuing on MET alone. As expected, weight gain was lower in the group with GI adverse experiences than in those without.