

Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan

Auftrag A05-05C
Version 1.0
Stand: 24.04.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-05C

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel: +49 - (0)221/35685-0

Fax: +49 - (0)221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

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

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-05C. Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

1	Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2	Würdigung der Stellungnahmen.....	1
2.1	Spezielle Eigenschaften der Glinide.....	2
2.2	HbA1c als Surrogatparameter	2
2.3	Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Glinide.....	3
2.3.1	Zugelassene Kombinationspartner	3
2.3.2	Einsatz der Glinide bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen.....	4
2.3.3	Anwendbarkeit (Übertragbarkeit) der Ergebnisse von Studien außerhalb der Zulassung	5
2.4	Definition der Standardtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus	7
2.5	Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)	8
2.5.1	Beste verfügbare Evidenz.....	8
2.5.2	Berücksichtigung publizierter Meta-Analysen.....	9
2.5.3	Externe Validität	10
2.5.4	Einschluss nichtrandomisierter Studien zur Lebensqualität.....	11
2.6	Mindeststudiendauer	12
2.6.1	Methoden international anerkannter Institute	12
2.6.2	Kurzzeitstudien zur Bewertung der Zielgrößen „Therapiezufriedenheit“ und „Hypoglykämie“	12
3	Literatur	14
4	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden und weiterer Teilnehmer der wissenschaftlichen Erörterung	16
5	Dokumentation der Stellungnahmen.....	20
5.1	Deutsche Krankenhausgesellschaft	20
5.2	Novartis Pharma GmbH.....	22
5.3	Novo Nordisk Pharma GmbH.....	24
5.4	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	30
6	Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	36

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 27.08.2007 wurde der Berichtsplan „A05-05C: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ in der Version 0.1 veröffentlicht. Zu diesem Berichtsplan konnten bis zum 24.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen frist- und formgerecht abgegeben.

Unklare Aspekte der Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 30.10.2007 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung findet sich in Kapitel 6 des vorliegenden Dokuments.

Aufgrund der Stellungnahmen wurden folgende Änderungen des Berichtsplans vorgenommen:

- Klarstellung des Zusammenhangs zwischen den pharmakokinetischen/-dynamischen Eigenschaften der Glinide und der Bindung an den Rezeptor der Beta-Zell-Membran im Hintergrundkapitel
- Explizite Darstellung der Patientensubpopulationen mit schweren Nierenfunktionsstörungen und der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten für die entsprechenden Populationen im Hintergrundkapitel; diesem Aspekt wurde auch insofern Rechnung getragen, indem eine entsprechende Subgruppenanalyse insbesondere für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vorgesehen sind
- Einstufung folgender Studien in die Kategorie „unklare Anwendbarkeit“: Studien, in denen die Kombinationstherapie von Repaglinid bzw. Nateglinid mit Metformin als Initialtherapie eingesetzt wird und nicht nach einer gemäß Zulassungsstatus der Glinide vorgeschriebenen Metforminvorbehandlung
- Beschreibung der Darstellung von Studien im Bericht, die allein aufgrund des Zulassungsstatus aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden

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 Spezielle Eigenschaften der Glinide

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die im Berichtsplan dargestellte Zusammenhang zwischen der Bindungsstelle der Glinide am Rezeptor und den pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Eigenschaften nicht korrekt beschrieben sei.

Die Anmerkungen zum Zusammenhang zwischen den pharmakokinetischen/-dynamischen Eigenschaften der Glinide und der Bindung an den Rezeptor der Beta-Zell-Membran wurden im Berichtsplan berücksichtigt.

2.2 HbA1c als Surrogatparameter

Mehrere Stellungnehmende haben die Aufnahme des HbA1c-Werts als Surrogatendpunkt für diabetische mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen gefordert. Gestützt wurde diese Forderung insbesondere darauf, dass nach Aussagen in nationalen und internationalen Leitlinien sowie in der vom IQWiG herausgegebenen internetbasierten Gesundheitsinformation [1-4] eine Senkung des HbA1c-Werts mit einer Verminderung des Risikos zur Entwicklung von Folgekomplikationen verknüpft sei. Darüber hinaus wurde die Auswahl der Literatur zur Darstellung der Studienlage bez. der Validität des HbA1c-Werts im Hintergrundkapitel hinterfragt.

Für die Aufnahme von Surrogatendpunkten gelten laut Methodenpapier des IQWiG, Version 2.0, folgende Voraussetzungen: Surrogatendpunkte werden „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.“ [5].

Die beschriebenen Voraussetzungen erfüllt der HbA1c-Wert für Glinide bei Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen nicht. Hinsichtlich der makrovaskulären Komplikationen geht diese Ansicht bez. der Validität des HbA1c-Wertes als Surrogat auch konform mit den Angaben der europäischen Arzneimittel-Agentur EMA, die den HbA1c-Wert für die Beurteilung von Medikamenten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ebenfalls nicht als validen Surrogatendpunkt sieht [6]. Für die mikrovaskulären Folgekomplikationen ist zwar unter der Berücksichtigung, dass die Population der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 keine homogene Gruppe darstellt, nicht auszuschließen, dass der HbA1c-Wert für eine Teilpopulation ein Surrogat für mikrovaskuläre Komplikationen sein könnte. Dennoch ist keine hinreichende Evidenz für die Validität des HbA1c als Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Komplikationen vorhanden. Auch die

heterogenen Ergebnisse der im Hintergrund erwähnten Literatur verdeutlichen, dass der HbA1c-Wert keinen validen Surrogatparameter darstellt. Diese Auffassung wird umso mehr durch die kürzlich publizierten Zwischenergebnisse der ACCORD-Studie bestärkt, in der untersucht wurde, welchen Einfluss eine langfristige intensive Blutglukosesenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ausübt. Der Studienarm mit der intensiveren antiglykämischen Therapie (Zielwert: HbA1c < 6 % im Vergleich zu 7,0-7,9 %) wurde aufgrund höherer kardiovaskulärer Sterblichkeit der Patienten vorzeitig abgebrochen [7,8]. Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage kann daher derzeit nicht von einer Validität des HbA1c-Wertes als Surrogat für Folgekomplikationen ausgegangen werden. Das Vorgehen des IQWiG, den HbA1c-Wert nicht als eigenständige patientenrelevante Zielgröße in die Nutzenbewertung aufzunehmen, entspricht somit dem derzeitigen Kenntnisstand.

In Bezug auf die Darstellung des HbA1c-Werts in internationalen und nationalen Leitlinien sowie in der internetbasierten Gesundheitsinformation des IQWiG ist es richtig, dass der HbA1c-Wert in diesen Dokumenten teilweise mit dem Auftreten von Folgekomplikationen verknüpft wird. Allerdings wird er dabei im Sinne eines prognostischen Biomarkers verwendet, und zwar insofern, als dass z. B. ein erhöhter Wert ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen aufzeigt. Das ist klar abzugrenzen von einem Surrogatendpunkt, der in einer Studie einen klinischen Endpunkt ersetzt, indem durch eine Veränderung des Surrogats Voraussagen zur Veränderung der Häufigkeiten des Auftretens dieses klinischen Endpunkts gemacht werden. Dieser Unterschied zwischen einem Biomarker zur Einschätzung eines Erkrankungsrisikos und einem Biomarker, der als Surrogat für einen klinischen Endpunkt eingesetzt werden kann, ist von entscheidender Bedeutung [9].

Insgesamt wird der HbA1c-Wert für die Nutzenbewertung der Glinide bei Diabetes mellitus Typ 2 daher nicht als valides Surrogat für mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen angesehen. Er kann jedoch zur Interpretation der Ergebnisse patientenrelevanter Zielgrößen, insbesondere Hypoglykämien, hilfreich sein und wird daher zu diesem Zweck bei der Nutzenbewertung berücksichtigt. Aus den in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumenten zu diesem Aspekt ergab sich keine Änderung des Berichtsplans.

2.3 Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Glinide

2.3.1 Zugelassene Kombinationspartner

In einer Stellungnahme wurde die Beschränkung auf Metformin als einzigen zugelassenen Kombinationspartner für Repaglinid hinterfragt. Da die Kombination mit anderen oralen Antidiabetika oder mit Insulin laut Fachinformation nicht kontraindiziert sei, sei nach Ansicht des Stellungnehmenden eine Kombinationsbehandlung von Repaglinid mit diesen Wirkstoffen zugelassen. Der Stellungnehmende forderte daher eine Zurücknahme der im Berichtsplan dargestellten Einschränkungen in Bezug auf die Kombinationspartner.

Die Auffassung des Stellungnehmenden wird vom IQWiG nicht geteilt. In Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Novonorm[®] („Anwendungsgebiete“) [10] wird Metformin als einziger Kombinationspartner aufgeführt. Auf Nachfrage vom 03.04.2007 bei der zuständigen Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) im Vorfeld der Bearbeitung des Berichtsplans wurde mit Schreiben vom 16.04.2007 (Eingangdatum) die folgende Klarstellung hinsichtlich des Zulassungsstatus der Glinide übermittelt:

„ ... unter Bezug auf Ihre E-Mail vom 03.04.2007 und meine Antwort vom 10.04.2007 bestätigen wir Ihnen, dass nach Rücksprache mit dem zuständigen Fachgebiet die Antworten zu den von Ihnen aufgeworfenen Fragen einheitlich mit „Nein“ zu geben sind:

1. Ist NovoNorm[®] (Repaglinide) in Kombination mit anderen Antidiabetika (außer Metformin) zugelassen?
2. Sind beide Glinide jeweils in einer Mehrfachkombination zugelassen? D.h., Glinid + Metformin + weitere Antidiabetika.
3. Sind beide Glinide jeweils in Kombination mit Insulin zugelassen?

zu 1: NEIN

zu 2: NEIN

zu 3: NEIN

Die Zulassung für Repaglinide ist auf die Monotherapie sowie die Kombinationstherapie mit Metformin beschränkt, die Zulassung für Nateglinide beschränkt sich auf die Kombinationstherapie mit Metformin.“

Aus den in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumenten ergab sich zu diesem Aspekt keine Änderung des Berichtsplans.

2.3.2 Einsatz der Glinide bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen

Von einem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Glinide im Gegensatz zu anderen oralen Antidiabetika gemäß den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen auch bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (ggf. unter Dosisanpassung) uneingeschränkt angewendet werden dürften. Daraus leitete der Stellungnehmende einen Zusatznutzen der Glinide für diese Subpopulation ab und forderte eine differenzierte Nutzenbetrachtung der Glinide für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen. Untermuert wurde diese Forderung damit, dass die EMEA den Zusatznutzen durch die Genehmigung des Zulassungstextes der Fachinformationen bereits festgestellt habe und dies somit als allgemein anerkannter, medizinischer Wissensstand zu werten sei.

Die Ansicht, dass die Glinide die einzigen oralen Antidiabetika sind, die bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden können, wird vom IQWiG nicht geteilt. Neben den Gliniden sind aus der Gruppe der oralen Antidiabetika bspw. auch die Glitazone (Pioglitazon, Rosiglitazon) bei diesem Patientenkollektiv anwendbar. Daneben stellt auch Insulin eine Therapiealternative für das beschriebene Patientenkollektiv dar. Insgesamt ist es somit zwar richtig, dass die Therapiemöglichkeiten in der Subgruppe der Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen eingeschränkt sind. Da neben den Gliniden aber weitere Therapieoptionen vorhanden sind, leitet sich für die Glinide allein aufgrund der Möglichkeit, niereninsuffiziente Patienten zu versorgen, kein Zusatznutzen ab.

Generell ist klarzustellen, dass sich ein Zusatznutzen für Arzneimittel nicht allein aus der Möglichkeit ergibt, spezielle Patientensubpopulationen (wie hier die Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen) mit einem Arzneimittel behandeln zu können, während dies mit einem Teil der Therapiealternativen nicht zulassungskonform möglich ist. Ein Zusatznutzen der Glinide für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen gegenüber weiteren Therapieoptionen ist dann gegeben, wenn dieser in adäquaten Interventionsstudien für die spezielle Population im Vergleich zu vorhandenen Therapiealternativen nachgewiesen ist. Die Einschlusskriterien des Berichtsplans sehen den Einschluss solcher Studien vor. Bei Vorliegen solcher Studien kann dann im Bericht eine differenzierte Betrachtung dieser speziellen Patientengruppe erfolgen.

Aufgrund der Stellungnahme sowie der Diskussion in der wissenschaftlichen Erörterung zu diesem Aspekt werden im Berichtsplan deutlicher die eingeschränkten Therapieoptionen beschrieben, die sich für die spezielle Subpopulation der Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen aus dem Zulassungsstatus der jeweiligen antidiabetischen Arzneimittel ergeben. Zudem findet dieser Aspekt auch insofern Berücksichtigung, indem im Berichtsplan eine entsprechende Subgruppenanalyse insbesondere für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vorgesehen wurden.

2.3.3 Anwendbarkeit (Übertragbarkeit) der Ergebnisse von Studien außerhalb der Zulassung

Von einem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Methode zur Nachweisführung der Anwendbarkeit im Berichtsplan nicht detailliert beschrieben sei. Um zu klären, welche speziellen Aspekte des im Berichtsplan beschriebenen Vorgehens unklar geblieben sind, wurde diese Thematik in der wissenschaftlichen Erörterung ausführlich diskutiert (siehe Wortprotokoll, Kapitel 6). Der Stellungnehmende sah in dem Ausschluss von Studien außerhalb des Zulassungsstatus eine eingeschränkte Darstellung der vorhandenen Evidenz und forderte eine konkretere und spezifischere Beschreibung, wie die Nachweisführung der Anwendbarkeit von Ergebnissen erfolgen solle.

Die Beauftragung des Instituts zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA erfolgt in der Regel im Rahmen der Zulassung (Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen,

Begleitbehandlungen etc.) der zu untersuchenden Arzneimittel. Aus diesem Grund bezieht sich auch die Empfehlung des Instituts an den G-BA, die im Fazit des Berichts zur Nutzenbewertung formuliert wird, in der Regel auf den Gebrauch der bewerteten Arzneimittel innerhalb der bestehenden Zulassung. Projektspezifisch ist zu klären, wie mit Studien (bzw. der daraus abzuleitenden Evidenz) umgegangen wird, die nicht innerhalb der durch die Zulassung beschriebenen Anwendung eines Arzneimittels durchgeführt werden. Grundsätzlich ist denkbar, dass Studien, in denen Arzneimittel außerhalb der in den Fachinformationen beschriebenen Zulassung eingesetzt werden, den Nutzen und/oder Schaden des Arzneimittels über- oder unterschätzen. Dies kann zu einer Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens für Patienten, die innerhalb der Zulassung behandelt werden, führen. Ist für solche Studien allerdings hinreichend sicher plausibel oder gar nachgewiesen, dass die in diesen Studien gewonnenen Ergebnisse auf Patienten, die gemäß Zulassung behandelt werden, anwendbar sind, können die Ergebnisse dieser Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden. „Anwendbar“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass sowohl für Nutzen- als auch Schadenaspekte die Effekte bei Einsatz des Medikaments außerhalb der Zulassung den Effekten bei Einsatz innerhalb der Zulassung entsprechen.

Für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar ist, ist zu prüfen, inwieweit die Studienergebnisse auf Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden. Als „anwendbar“ sind die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann anzusehen, wenn hinreichend sicher plausibel ist oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung (z. B. geforderte Vorbehandlung) beeinflusst werden. Die Gleichwertigkeit der Effekte ist i. d. R. mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen. Diese Untersuchungen sollen auf den Nachweis der Gleichwertigkeit des Effekts zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Merkmal ausgerichtet sein. Ergebnisse, die auf Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind, können in das Fazit der Bewertung einbezogen werden.

Als „nicht anwendbar“ sind die Ergebnisse aus Studien anzusehen, wenn kein Nachweis der Anwendbarkeit vorliegt und wenn plausible Gründe gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprechen. In der vorliegenden Nutzenbewertung ist dies bspw. für Studien der Fall, in denen Nateglinid in der gemäß Fachinformation nicht zugelassenen Monotherapie angewandt wird. Die Ergebnisse aus solchen Studien sind nicht per se auf die zulassungskonforme Kombinationsbehandlung mit Metformin anwendbar, da die gleichzeitige Metformin-Gabe einen nicht abschätzbaren Einfluss auf die Ausrichtung und Stärke der Effekte einer Nateglinid-Monotherapie ausüben kann. Ferner werden Studienergebnisse als in der Regel nicht anwendbar u. a. dann angesehen, wenn die behandelte Altersgruppe außerhalb der Zulassung liegt, nicht zugelassene Kombinationen mit einem anderen Wirkstoff eingesetzt werden, Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Schweregrad der Erkrankung behandelt 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 keine hinreichend sicheren plausiblen Gründe oder Nachweise vorhanden sind, die für oder gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprechen. In der vorliegenden Nutzenbewertung ist dies für Studien der Fall, in denen die Kombination von Nateglinid oder Repaglinid mit Metformin als Initialtherapie untersucht wird, und nicht, wie es gemäß der Zulassung gefordert ist, erst nach Ausschöpfung der Metformin-Monotherapie. Im Gegensatz zu anderen Zulassungsaspekten ist hier bei der Frage nach der Anwendbarkeit der Studienergebnisse bspw. weder der Einfluss eines zusätzlichen Kombinationspartners zu berücksichtigen, noch beziehen sich die Ergebnisse auf eine nicht zugelassene Patientenpopulation. Die so beschriebenen Patienten befinden sich jedoch ggf. in einem anderen Stadium der Erkrankung, weshalb es möglich erscheint, dass sich die Effekte von denen derjenigen Patienten unterscheiden, bei denen unter Metformin nur eine unzureichende Blutzuckersenkung zu erreichen ist. Die Ergebnisse der entsprechenden Studien unklarer Anwendbarkeit werden im Bericht ergänzend dargestellt, fließen jedoch nicht primär in die Nutzenbewertung ein.

Unabhängig von der Anwendbarkeit von Studienergebnissen auf den durch die Zulassung spezifizierten Gebrauch werden im Anhang des Berichts zur Nutzenbewertung Studien aufgelistet, die die Behandlung von Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei der im Auftrag spezifizierten Erkrankung untersuchen.

Insgesamt ergaben sich durch die Stellungnahmen sowie die in der wissenschaftlichen Erörterung vorgebrachten Argumente für den Berichtsplan folgende Änderungen: Für den Zulassungsaspekt der Metformin-Vorbehandlung vor Beginn der Kombinationstherapie der Glinide mit Metformin wurde die Anwendbarkeit der Studienergebnisse als „unklar“ eingestuft. Weiterhin wurde die Art der Darstellung der Studien, die allein aufgrund des Zulassungsstatus aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, im Bericht beschrieben. Zudem wurde im Berichtsplan (Version 1.0) der Begriff „Übertragbarkeit“ durch den Begriff „Anwendbarkeit“ ersetzt. Die Änderung dieser Begrifflichkeit erfolgte, um den im Berichtsplan verwendeten Begriff der „Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Studien außerhalb des Zulassungsstatus auf die zulassungskonforme Anwendung des Arzneimittels“ abzugrenzen von der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Gesamtpopulation („externe Validität“ oder „Generalisierbarkeit“).

2.4 Definition der Standardtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus

Von einem Stellungnehmenden wurde angeführt, dass der Berichtsplan in Bezug auf die Definition der Standardtherapie für Diabetes mellitus Typ 2 unklar sei.

Für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 liegen zahlreiche verschiedene Behandlungsmöglichkeiten vor, und zwar sowohl im nichtmedikamentösen als auch im

medikamentösen Bereich. Verschiedene Leitlinien unterbreiten Vorschläge, wie ein stufenweises Vorgehen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 aussehen könnte, und zeigen mögliche Behandlungsoptionen je nach Stadium der Erkrankung auf [11,12]. Diese Vorschläge sind jedoch als Empfehlungen und nicht als Vorgabe im Sinne einer Standardtherapie zu verstehen. Im Bericht wird der Nutzen der Glinide im Vergleich zu den alternativ möglichen Therapieoptionen bewertet. Durch dieses Vorgehen wird gleichzeitig auch eine umfassendere Darstellung der Evidenz zu den Gliniden innerhalb der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten erreicht.

Aus den in den Stellungnahmen sowie in der wissenschaftlichen Erörterung vorgebrachten Argumenten zu diesem Aspekt ergab sich keine Änderung des Berichtsplans.

2.5 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)

In mehreren Stellungnahmen wurde bemängelt, dass die Nutzenbewertung allein auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt wird. Dabei wurden von den Stellungnehmenden verschiedene Gründe für die aus ihrer Sicht notwendige Einbeziehung nichtrandomisierter Studien angeführt. Keines der vorgebrachten Argumente lässt jedoch aus Sicht des Instituts die Einbeziehung nichtrandomisierter Studien als notwendig erscheinen, so dass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf des Berichtsplans ergibt. Davon unabhängig besteht im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht generell die Möglichkeit, auf qualitativ angemessene Studien zu verweisen, die aus Sicht des jeweiligen Stellungnehmenden eine valide Beantwortung der Fragestellung des Berichts ermöglichen.

Die vorgebrachten Argumente sind in den nachfolgenden Abschnitten nach Themen geordnet dargestellt.

2.5.1 Beste verfügbare Evidenz

In einer Stellungnahme wurde vorgebracht, dass das Vorgehen, ausschließlich randomisierte Studien in die Nutzenbewertung einzuschließen, nicht den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entspreche, gemäß derer die bestverfügbare Evidenz betrachtet werden müsse. Dies bedeute, dass in Fällen, in denen RCTs nicht durchgeführt worden oder nicht realisierbar seien, auf Studien niedrigerer Evidenz zurückzugreifen sei. Zudem verweise auch das Methodenpapier (Version 2.0) des IQWiG darauf, dass alle Evidenzklassen in die Nutzenbewertung einfließen. In einer weiteren Stellungnahme wurde angemerkt, dass das NICE unter anderem Beobachtungsstudien berücksichtige. Auch das DIMDI stelle auf seiner Internetseite fest, dass für systematische Reviews bei Bedarf auch andere Studientypen herangezogen werden müssen, da nicht alle zu beurteilenden Aspekte der gesundheitlichen Versorgung anhand von randomisierten kontrollierten Studien untersucht werden könnten.

Zunächst müssen die Aufgaben des IQWiG (Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als Entscheidungsgrundlage für Richtlinien des G-BA) von denen des praktisch tätigen Arztes (individuelle Therapieentscheidung) unterschieden werden. Dies allein bedingt unterschiedliche Anforderungen an die Ergebnissicherheit der Daten einerseits und die Notwendigkeit der Einbeziehung ergebnisunsicherer Informationen andererseits.

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 unbekannter und bekannter Confounder auf die Interventionsgruppe(n) sowie die Kontrollgruppe(n) sichergestellt werden, sodass, sofern in diesen Studien Unterschiede zwischen zwei Therapieoptionen beobachtet werden, diese auf die entsprechende Intervention zurückgeführt werden können. Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in verschiedenen Evidenzhierarchien wieder, in denen in der Regel 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.

Als internationaler Standard kann aber angesehen werden, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird. In einer Übersicht über Kriterien, die in für das NICE-Institut erstellten HTA-Berichten angewandt wurden, zeigt sich dies deutlich [13]. 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. Die ausschließliche Einbeziehung von RCTs beschränkte sich dabei nicht nur auf „Effektivitätseindpunkte“, sondern galt auch für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit und sonstiger Aspekte des Patientennutzens [13]. Das im Methodenpapier (Version 2.0) dargestellte Vorgehen geht konform mit dem beschriebenen internationalen Standard [5].

Bei der vorliegenden Fragestellung ist die Durchführung von RCTs sinnvoll und möglich. Aus den Stellungnahmen sowie der wissenschaftlichen Erörterung gingen keine inhaltlichen Gesichtspunkte vor, die ein Ausweichen auf Studien höherer Ergebnisunsicherheit rechtfertigen.

2.5.2 Berücksichtigung publizierter Meta-Analysen

In einer Stellungnahme wurde bemängelt, dass publizierte Meta-Analysen in der Nutzenbewertung systematisch keine Berücksichtigung fänden.

Den Nutzenbewertungen des IQWiG liegt, dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin folgend, eine fragestellungsbezogene systematische Recherche nach relevanten

Primärstudien zugrunde. Dabei wird i. d. R. auch mittels Anfrage an die Hersteller der zu bewertenden Arzneimittel nach zuvor unpublizierten Daten gesucht. Sofern sinnvoll und möglich, werden die Ergebnisse der identifizierten Einzelstudien mittels einer Meta-Analyse zusammenfassend bewertet. Dies ist auch für den vorliegenden Bericht so vorgesehen (siehe Abschnitt 4.7.3 des Berichtsplans). Es ist i. d. R. nicht davon auszugehen, dass andere publizierte Meta-Analysen zu einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn führen.

2.5.3 Externe Validität

Als ein Argument gegen eine ausschließliche Betrachtung von RCTs führten verschiedene Stellungnehmende an, dass in RCTs im Allgemeinen eine stark selektierte Population untersucht werde, sodass der Versorgungsalltag nur unzureichend abgebildet sei. In diesem Zusammenhang wurde auch auf international vergleichbare Institute hingewiesen, die andere Studientypen, wie bspw. Beobachtungsstudien, in den Bewertungsprozess mit einbezögen.

Bei der Diskussion um die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf „die Versorgungsrealität“ sind verschiedene Argumentationsebenen voneinander zu trennen. Dem in einzelnen Stellungnahmen vorgebrachten Hinweis darauf, dass die in RCTs eingeschlossenen Patienten häufig nicht repräsentativ sind für diejenigen Patienten, die in Deutschland aufgrund der jeweiligen Erkrankung tatsächlich behandelt werden, kann gefolgt werden. Die daraus abgeleitete Schlussfolgerung, dass deswegen nichtrandomisierte Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden müssten, wird jedoch nicht geteilt.

Generell ist die Diskussion der externen Validität nur dann sinnvoll, wenn eine ausreichende Validität der Ergebnisse innerhalb der Studie vorliegt (interne Validität), d. h. die in der Studie beschriebenen Ergebnisse stellen eine weitgehend unverzerrte Schätzung der tatsächlichen Effekte innerhalb der untersuchten Patientenpopulation dar. Dies wird in einer Interventionsstudie durch die randomisierte Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsoptionen sowie das Vorhandensein einer Kontrollgruppe sichergestellt.

Die Randomisierung ist aber nicht zwingend ein Kriterium für eine geringe externe Validität. Diese hängt insbesondere von den Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie, dem Studiensetting usw. ab. So üben bspw. vor allem die Selektion bestimmter Patientengruppen sowie die Vorgabe strikt definierter Behandlungen und die engmaschige Nachverfolgung von Patienten einen Einfluss auf die externe Validität aus. Um den Einfluss dieser Studiencharakteristika möglichst gering zu halten und somit die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag der Patienten zu erhöhen, sind randomisierte, kontrollierte Studien, die sozusagen einen „beobachteten Behandlungsalltag des Patienten“ abbilden, als optimales Studiendesign anzusehen. In solchen Studien werden weder über den Behandlungsalltag hinausgehende Anforderungen an den Patienten gestellt noch definierte Studienvisiten vorgegeben. RCTs, die in dieser Art und Weise den Behandlungsalltag widerspiegeln, werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ diskutiert [14-18]. Solche RCTs, die das Patientenkollektiv und das Behandlungssetting so

wählen, dass die im Allgemeinen vorhandenen Begleitmorbiditäten und Behandlungssituationen berücksichtigt werden, sind demzufolge denkbar und auch bereits durchgeführt worden. Die Behauptung, dass RCTs eine im Vergleich zu anderen Studienformen eingeschränkte geringere externe Validität besäßen, ist daher falsch und damit auch die daraus abgeleitete zwingende Notwendigkeit der Einbeziehung nichtrandomisierter Studien.

Zusammenfassend sind für nichtrandomisierte Studien gleichermaßen wie für randomisierte Studien Fragen der Effektmodifikation bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu beachten. Statt der Einbeziehung nichtrandomisierter Studien, die eine unzureichende interne Validität aufweisen, ist die Durchführung von „Real World“-RCTs zu fordern, da solche Studien die Grundvoraussetzung einer validen Effektschätzung erfüllen.

2.5.4 Einschluss nichtrandomisierter Studien zur Lebensqualität

In einigen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass laut dem aktuellen Gutachten des Sachverständigenrates „andere“ Nutzenaspekte wie u. a. die gesellschaftliche Akzeptanz, Patientenpräferenzen sowie patientenbezogene Endpunkte zu berücksichtigen seien. Ferner wurde in einer Stellungnahme angeführt, dass der ausschließliche Einschluss von RCTs eine angemessene Betrachtung von im Berichtsplan definierten Zielgrößen, die die Lebensqualität adressieren können, unmöglich mache. Der Stellungnehmende befürchtet, dass somit Informationen zu Lebensqualität-Zielgrößen, die umfangreich aus anderen Evidenzklassen vorlägen, unberücksichtigt blieben.

Zunächst ist anzuführen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Therapiezufriedenheit als patientenrelevante Zielgröße im Berichtsplan aufgenommen sind. Die Auffassung, dass die Fokussierung auf RCTs eine angemessene Betrachtung von Lebensqualitätsdaten unmöglich macht, wird vom IQWiG nicht geteilt. Wie für klinische Endpunkte gilt auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass nicht randomisierte Studien anfällig für Verzerrungen sind und daher die Ergebnissicherheit dieser Studien eingeschränkt ist. Die Tatsache, dass Lebensqualität, Therapiezufriedenheit oder Compliance bisher eher selten adäquat in RCTs untersucht werden, 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. Aus diesem Grund berücksichtigt das Institut im Rahmen der Bewertung der Glinide 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 [19,20]. In den Stellungnahmen wurde keine Literatur genannt, die dieser Einschätzung widerspricht und die Validität von Ergebnissen zur Lebensqualität

aus nicht randomisierten Studien belegt. Abschließend ist zu bemerken, dass in den Stellungnahmen Aussagen aus dem Gutachten des Sachverständigenrats verzerrt dargestellt wurden. Im Gegensatz zur Formulierung in der Stellungnahme hat sich der Sachverständigenrat kritisch mit der Definition der RAND-Corporation auseinander gesetzt (Gutachten des Sachverständigenrats, 2007, S. 445f) [21].

2.6 Mindeststudiendauer

2.6.1 Methoden international anerkannter Institute

Mit Bezug auf die EMEA-Guideline [6] und das Cochrane Review zu den Gliniden (Black 2007) [22] wurde von einem Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass die Forderung einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im Widerspruch zu den Methoden international anerkannter Institute stehe.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist es, den Nutzen der Glinide bei einer langfristigen Anwendung zu bewerten. Die EMEA empfiehlt für konfirmatorische Studien 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. 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 begründen.

In Bezug auf die systematische Übersicht Black 2007 [22] wurde von einem Stellungnehmenden angemerkt, dass hier Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 10 Wochen einbezogen wurden. Solche Studien können Informationen über kurzfristige Effekte auf glykämische Parameter liefern. Diese Fragestellung war u. a. Gegenstand der systematischen Übersicht Black 2007. Für den Gegenstand des vorliegenden Berichts, der Bewertung des Nutzens der Glinide im Rahmen einer Langzeitanwendung bei chronisch kranken Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, sind diese jedoch nicht geeignet.

2.6.2 Kurzzeitstudien zur Bewertung der Zielgrößen „Therapiezufriedenheit“ und „Hypoglykämie“

Von einem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass eine adäquate Beurteilung der Parameter „Therapiezufriedenheit“ und „Hypoglykämien“ auch anhand von Kurzzeitstudien möglich sei. Diese Aussage wurde nicht mit wissenschaftlichen Zitaten belegt. Ferner wurde darauf hingewiesen, dass die Vorgaben der EMEA zur Mindestbehandlungsdauer auf den Parameter „HbA1c“ ausgerichtet seien.

Die Auffassung, dass für die Bewertung der Zielgrößen „Therapiezufriedenheit“ und „Hypoglykämien“ auch Kurzzeitstudien geeignet seien, wird vom IQWiG nicht geteilt. Unter dem Aspekt, dass es sich bei der Erkrankung Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung handelt, erscheint es zur validen Beurteilung nicht nur der Zielgrößen „Hypoglykämien“ und „Therapiezufriedenheit“, sondern aller patientenrelevanter Endpunkte als nicht sinnvoll, auf Kurzzeitstudien zurückzugreifen. In solchen Untersuchungen können ausschließlich Kurzeffekte dargestellt werden, welche möglicherweise zu einem großen Teil auf Akuteffekte durch Studieneinschluss zurückzuführen sind. Die Ergebnisse solcher Studien sind für die geplante Nutzenbewertung der Glinide ohne Aussagekraft. Die primäre Ausrichtung der EMEA-Guideline auf Aspekte des Studiendesigns zum Nachweis der Wirksamkeit (z. B. Senkung des HbA1c-Werts) widerspricht dem nicht. Zudem ist von der FDA bspw. für die Industrie eine Draft-Guidance (vorläufige Handlungsempfehlung) speziell bez. der Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PROs), zu denen auch die Therapiezufriedenheit zählt, erstellt worden [20]. Diese verweist eindeutig darauf, dass die Beobachtungszeit bei einer PRO-Erhebung mindestens so lange bemessen sein sollte wie für andere Endpunkte.

Insgesamt ergibt sich aus den in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumenten kein Änderungsbedarf hinsichtlich des Einschlusskriteriums von Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen.

3 Literatur

1. Häring HU, Joost HG, Laube H, Matthaes S, Meissner HP, Panten U et al. Evidenzbasierte Leitlinie: antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 [Online]. 2003 [Zugriff am 19.02.2008]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_2003.pdf.
2. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brüssel: IDF; 2005. URL: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
3. Royal College of General Practitioners. Clinical guidelines for type 2 diabetes: management of blood glucose [Online]. 19.09.2002 [Zugriff am 19.02.2008]. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/NICE_full_blood_glucose.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloge: sind sie für Menschen mit Typ-2-Diabetes besser als herkömmliche Insuline? [Online]. 05.06.2007 [Zugriff am 07.12.2007]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/kurzwirksame-insulinanaloge-sind-sie-fuer-menschen-mit-typ-2-diabetes.332.270.de.pdf>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 2.0 [Online]. 19.12.2006 [Zugriff am 19.02.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf.
6. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [Online]. 30.05.2002 [Zugriff am 19.02.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
7. National Heart, Lung, and Blood Institute. For safety, NHLBI changes intensive blood sugar treatment strategy in clinical trial of diabetes and cardiovascular disease [Online]. 06.02.2008 [Zugriff am 22.02.2008]. URL: <http://www.nih.gov/news/health/feb2008/nhlbi-06.htm>.
8. Erdmann E. Wir brauchen Studien mit relevanten Parametern! Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(15): 763.
9. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol 2005; 23(9): 2020-2027.
10. Novo Nordisk. NovoNorm: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
11. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Diabetes mellitus. Arzneiverordnung in der Praxis 2002; (Sonderheft Therapieempfehlungen): 1-32.
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy; a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006; 29(8): 1963-1972.
13. 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-x, 1-64.

14. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, Gerber RA, Hobbs FD, Martinez L et al. Real-world trials to answer real-world questions. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(8): 747-754.
15. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003; 290(12): 1624-1632.
16. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* [Online] 2003; 3: 28. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2288-3-28.pdf>.
17. March JS, Silva SG, Compton S, Shapiro M, Califf R, Krishnan R. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162(5): 836-846.
18. Fransen GA, Van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Muris JW, Laheij RJ, Numans ME et al. Pragmatic trials in primary care: methodological challenges and solutions demonstrated by the DIAMOND-study. *BMC Med Res Methodol* [Online] 2007; 7: 16. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2288-7-16.pdf>
19. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products [Online]. 27.07.2005 [Zugriff am 16.08.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf>.
20. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance [Online]. 02.02.2006 [Zugriff am 07.12.2007]. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5460dft.pdf>.
21. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Kooperation und Verantwortung: Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung [Online]. 2007 [Zugriff am 19.02.2008]. URL: <http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Langfassung.pdf>.
22. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD004654.

4 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden und weiterer Teilnehmer der wissenschaftlichen Erörterung

Im Folgenden sind potenzielle 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
DKG	Joachim Manz	nein							
Novartis Pharma GmbH	Dr. Claudia Abletshauser	ja	nein						
	Dr. Dieter Götte	ja	nein						
	Hanns Schultes	ja	nein						
Novo Nordisk Pharma GmbH	Dr. Karim El-Haschimi	ja	nein						
	Dr. Frank Ratter	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
	Dr. Willi Schnorpfeil	ja	nein						
VFA	Henning Thole	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Dr. Steffen Wahler	ja	nein						

Vertreter von Stellungnehmenden

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Novartis Pharma GmbH	Yvonne Brede*	ja	nein						
*: Teilnahme an der wissenschaftlichen Erörterung am 30.10.2007 als Vertreterin für Dr. Götte.									

Weitere externe Teilnehmer der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
PD Dr. Bernd Richter	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf	nein							
Christian Lerch	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf	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 Deutsche Krankenhausgesellschaft

Autor:

Joachim Manz
Rhön-Klinikum AG
Friedrichstraße 82
10117 Berlin

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

17.09.2007

Stellungnahme A05 – 05C

„Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“

1.) Anmerkungen zum im Berichtsplan dargestellten projektspezifischen Methodik

Grundsätzlich ist nichts gegen diese Berichtsplan einzuwenden.

Einige Details bedürfen aber der Kommentierung:

Seite 2, 2. Absatz: Wenn hier über Komplikationen der OADs gesprochen wird, sollte ein Verweis auf die Frakturen unter Glitzonen (Kahn et al. 2006, Grey et al. 2007) nicht fehlen.

Seite 6, 2. Absatz: Hier ist zu ergänzen, dass die Kombination der Glinide mit anderen OAD aber auch nicht kontraindiziert ist.

Seite 13ff: Aus Gründen der Transparenz ist es erforderlich, dass die Reviewer namentlich benannt werden, dies mit Verweis auf ihre Website, auf der ein Lebenslauf und Angaben zum Interessenkonflikt einsehbar sind.

Unter der Überschrift „Langfristige Komplikationen des Typ 2 Diabetes mellitus“ verwickelt sich das IQWiG in der Widersprüchlichkeit seiner eigenen Argumentation. So werden Zitate aus der Literatur einseitig herangezogen und verschwiegen, je nachdem ob es zur Argumentation passt. Es wird aber grundsätzlich nicht ausgewogen argumentiert und zitiert.

Zitat Nr. 6 bezieht sich nicht auf eine prospektive doppelblind randomisierte Studie, sondern auf eine Übersichtsarbeit, die sich allerdings gezielt mit den postprandialen Blutzuckerexkursionen auseinandersetzt.

Zitat Nr. 7 ist die immer wieder falsch vom IQWiG zitierte Kumamoto-Studie. Verschwiegen wird, dass die Daten an lediglich 110 normalgewichtigen und vergleichsweise jungen Japanern mit Typ 2 Diabetes, aber ohne Hypertonie und ohne Fettstoffwechselstörung erhoben wurden. Die Daten sind also für europäische Typ-2-Diabetiker nicht relevant.

Zitat Nr. 8 zitiert die heutzutage nicht mehr unumstrittene UKPDS-Studie als Beleg dafür, dass es eine deutliche Risikominderung bzgl. makrovasulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede gibt. Allerdings handelt es sich hierbei mittlerweile nach einhelliger Ansicht sowohl der Autoren als auch der gesamten Fachwelt um ein Artefakt, da in der Vergleichsgruppe ungewöhnlich wenige Komplikationen aufgetreten sind. Diese Diskussion ist in Fachkreisen kontrovers geführt und mittlerweile beigelegt worden. Dem unkundigen Leser wird hier eine tendenziöse Fehleinschätzung präsentiert.

Völlig tendenziös und zum jetzigen Zeitpunkt unnötig ist die Passage, in der von einer angeblichen Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen einer stärkeren Blutzuckersenkung für Rosiglitazon behauptet wird. Die zitierte Studie ist eine ebenso hochpolitische wie methodisch schwache Auswertung von heterogenen Studien mit unterschiedlichsten Studienprotokollen, die an dieser Stelle wenige Wochen nach der Publikation in dieser einseitigen Auslegung völlig fehl am Platz ist.

1

5.2 Novartis Pharma GmbH

Autoren:

Dr. Dieter Götte

Dr. Claudia Abletshauser

Hanns Schultes

Adresse:

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

90403 Nürnberg

Schriftliche Stellungnahme der Novartis Pharma AG Nürnberg zu dem Berichtsplan (vorläufige Version) „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
Auftragsnummer A05-05C

- Ad Seite 9, Tabelle 1, E6: "Behandlungsdauer \geq 24 Wochen"
Die Beschränkung auf eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen reduziert die Datenlage zur Beurteilung des Patientennutzens beträchtlich. So können zur Beurteilung des Patientennutzens "Hypoglykämien" und "Therapiezufriedenheit" auch Kurzzeitstudien mit einer Behandlungsdauer von wenigen Wochen geeignet sein bzw. die Vorteile einer Substanz aufzeigen. Das spielt vor allem beim Therapieprinzip zur Behandlung des postprandialen Blutzuckers eine große Rolle. Die Vorgabe einer Mindeststudienzeit für die Aufnahme von Studien in die Bewertung ist daher nicht nachvollziehbar. Dies ist unabhängig von den Vorgaben der EMEA zu sehen, die auf den Surrogat-Parameter "HbA1c" als Maß für die langfristige Blutzuckereinstellung ausgerichtet sind.
- Ad Seite 10-11: Zur Nachweisführung der Übertragbarkeit sind keine weiteren Methoden/Angaben gegeben, die das IQWiG hierfür heranzieht.

5.3 Novo Nordisk Pharma GmbH

Autoren:

Dr. Karim El-Haschimi

Dr. Willi Schnorpfeil

Dr. Frank Ratter

Adresse:

Novo Nordisk Pharma GmbH

Brucknerstraße 1

55127 Mainz

**Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH
zum Berichtsplan „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ –
Auftrag A05-05C**

Kommentare zum Berichtsplan:

Berichtsplan Seite 2 - Punkt 1 Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus

Im Berichtsplan begründet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die pharmakokinetischen bzw. -dynamischen Eigenschaften von Gliniden (rascher Wirkeintritt mit initial hoher Wirkung und einer insgesamt kurzen Wirkdauer) singular und kausal mit einer anderen Bindungsstelle von Gliniden an der Beta-Zellmembran im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen.

Hierzu ist Folgendes festzustellen: Die Pharmakologie einer Substanz und damit die Wirkung am Rezeptor wird wesentlich durch Resorptions-, Verteilungsgeschwindigkeit und -räume sowie durch die Eliminationsgeschwindigkeit bestimmt¹.

Unter diesem Gesichtspunkt ist die vom IQWiG dargestellte Kausalität zu korrigieren.

Berichtsplan Seite 2 - Punkt 1 Langfristige Komplikationen des Typ 2 Diabetes mellitus

Das IQWiG postuliert auf Seite 2 des Berichtsplans, dass das Ausmaß der Blutzuckersenkung für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 keinen validen Surrogatparameter darstellt.

Zunächst ist anzumerken, dass nationale wie internationale Leitlinien bzw. Positionspapiere zu Diabetes mellitus Typ 2 eine Senkung des HbA_{1c} mit einer Verminderung des Risikos zur Entwicklung von Folgekomplikationen verknüpfen^{2,3,4}. In diesen Leitlinien stellt das HbA_{1c} daher einen zentralen und eigenständigen Zielparameter für die langfristige Blutzuckereinstellung dar. Im Hinblick auf nationale und internationale Leitlinien und Standards bezieht das IQWiG damit eine fundamental andere Position obwohl es nach § 35b Abs. 1 Satz 5 SGB V aufgefördert ist, auf der Grundlage der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie eine auftragsbezogene Erarbeitung von Bewertungen durchzuführen.

Selbst bei den vom IQWiG herausgegebenen internetbasierten Gesundheitsinformationen wird die Höhe des HbA_{1c}-Werts in Zusammenhang mit einem höheren Risiko für diabetesbedingte Folgeerkrankungen gebracht⁵.

Es ist daher zu fordern, dass das HbA_{1c} als eigenständige Zielgröße zur Beurteilung der Blutzucker-Einstellung herangezogen wird und erhalten bleibt.

Berichtsplan Seite 5 - Punkt 4.1.1 Population

Der Berichtsplan schränkt die betrachtete Population anhand der Angaben zu Gegenanzeigen in den Fachinformationen zu den betrachteten Gliniden ein. Die nicht ausgeschlossene Population wird nicht weiter differenziert. Dies ist nicht sachgerecht, da von Gliniden Patientengruppen profitieren, die mit anderen oralen Antidiabetika nicht behandelt werden dürfen. Nach Angabe der Fachinformationen bestehen Gegenanzeigen bei Niereninsuffizienz und Nierenschäden verschiedener Schweregrade bei folgenden oralen Antidiabetika:

Metformin: Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Fachinformation Glucophage®: Kreatinin-Clearance < 60 ml/min, Fachinformation Metformin Sandoz® und Metformin ratiopharm®: „z. B. Serumkreatinin > 135 µmol/l bei Männern bzw. > 110 µmol/l bei Frauen“)⁶

Glibenclamid: bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Fachinformationen duraglucon®, Glib-ratiopharm®S, Glibenclamid Stada®⁷

Glimepirid: Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel auf Insulin erforderlich (Fachinformation Amaryl®)⁸

Acarbose: darf nicht angewendet werden bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von kleiner als 25 ml/min (Fachinformation Glucobay®)⁹

Miglitol: Kreatinin-Clearance kleiner als 25 ml/min (Fachinformation Diastabol®)¹⁰

Gliclazid: schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz. In diesen Fällen wird empfohlen, Insulin einzusetzen (Fachinformation Diamicon Uno®)¹¹

Gliquidon: Bei starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min (Fachinformation Glurenorm®)¹²

Im Gegensatz dazu dürfen Glinide auch bei schweren Nierenfunktionsstörungen, ggf. unter Dosisanpassung, uneingeschränkt angewendet werden. Daher muss eine differenzierte Betrachtung des Nutzens für Patienten mit Nierenschäden erfolgen, da für diese Subpopulation gegenüber den nicht einsetzbaren oralen Antidiabetika ein Zusatznutzen vorhanden ist, der sich bereits im von der EMEA genehmigten Zulassungstext widerspiegelt. Aussagen der Fachinformationen sind für die Nutzenbewertung durch das IQWiG verbindlich. Die Fachinformation ist zwar nicht abschließend, doch darf die Nutzenbewertung von in der Fachinformation enthaltenen Aussagen nicht abweichen¹³.

Berichtsplan Seite 6 – Punkt 4.1.2.2 Konkretisierung der Kombinationspartner

Der Berichtsplan postuliert auf Seite 6, dass die Kombination mit anderen Antidiabetika außer Metformin für keines der beiden Glinide zugelassen ist. Dies gelte auch für Insulin.

Grundlage für dieses Postulat ist die Fachinformation von NovoNorm®, Ziffer 4.1¹⁴: **Repaglinide ist indiziert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (NIDDM, nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus), wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann. Repaglinide kann bei Typ 2 Diabetes in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin alleine nicht zufrieden stellend reguliert werden kann.**

Hierzu ist Folgendes festzustellen: Dem ersten Satz dieser Beschreibung des Anwendungsgebietes ist zu entnehmen, dass Repaglinide unter der Bedingung, dass der Blutzucker durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann, uneingeschränkt zur Therapie des Diabetes mellitus zugelassen ist, und zwar mangels einer weiteren Unterscheidung sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie.

Der zweite Satz enthält lediglich eine Konkretisierung der Voraussetzung einer möglichen Kombinationstherapie mit Metformin und nur hinsichtlich dieser Kombinationstherapie eine Einschränkung. Eine solche Kombinationstherapie ist nämlich nur zulässig, wenn die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufrieden stellend reguliert werden kann. Hintergrund dieser Einschränkung ist der Umstand, dass nach dem Ergebnis einer klinischen Studie eine Kombinationstherapie mit Metformin mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden ist (vgl. dazu Ziffer 4.4. der Fachinformation). Auf diese Risiken und den daraus resultierenden Vorrang der Monotherapie mit Metformin werden die Fachkreise durch die Konkretisierung des Anwendungsgebietes hingewiesen. Eine weitergehende Aussage lässt sich dem zweiten Satz nicht entnehmen. Des weiteren bestehen für Kombinationen von Repaglinide mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin keine Gegenanzeigen.

Daher ist zu fordern, dass für Repaglinide die dargestellten Einschränkungen im Berichtsplan in Bezug auf Kombinationspartner zurückzunehmen ist.

Berichtsplan Seite 8 Punkt 4.1.4 Studientypen

In RCTs wird im Allgemeinen eine stark selektierte Population untersucht, insbesondere werden Patienten mit Folgekomplikationen zumeist weitgehend ausgeschlossen. Dies kann den Versorgungsalltag nur unzureichend darstellen. Daher werden von international vergleichbaren Instituten weitere Daten in den Bewertungsprozess ausdrücklich mit einbezogen. Die Anwendung von § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung besagt Folgendes: „¹Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. ... Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen....“ Das NICE berücksichtigt unter anderem auch Beobachtungsstudien: „...however it is important to recognize that ... RCT data are often limited to selected populations, short time spans and selected comparator treatments. Therefore, good-quality observational studies will often be needed to supplement the RCT data.“¹⁵

Auch das DIMDI stellt auf seiner Webseite zu HTA-Methoden und -Prozessen unter dem Punkt statistische Übersichtsarbeiten fest: „Da nicht alle zu beurteilenden Aspekte der gesundheitlichen Versorgung anhand von randomisierten kontrollierten Studien (...) untersucht werden können, müssen für systematische Reviews bei Bedarf auch andere Studientypen herangezogen werden.“¹⁶

Nach dem aktuellen Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklungen im Gesundheitswesen (SVR) setzt sich der Nutzen einer Therapie aus der absoluten Wirksamkeit und der Angemessenheit der Therapie zusammen. Die Angemessenheit wird durch die Determinanten der relativen Wirksamkeit beschrieben. Die Nutzenbewertung des IQWiG muss demnach über die absolute Wirksamkeit hinausgehen und auch die relative Wirksamkeit prüfen. Explizit vom SVR genannt werden hier unter anderem die gesellschaftliche Akzeptanz (z. B. Legitimität, ethische und kulturelle Grundhaltungen), die Patientenpräferenzen sowie patientenbezogene Endpunkte. Ferner betont der SVR, dass der gesellschaftliche Nutzen im Vordergrund stehen solle. Im Detail erklärt der SVR, dass die Angemessenheit kontextbezogen zu sehen ist. „Hierbei soll explizit nicht auf die absolute Wirksamkeit des randomisierten Versuches abgehoben werden, sondern auf einen Konsensprozess von Ärzten (...), um andere Aspekte in die Beurteilung mit aufzunehmen, die durch Wirksamkeit und Effizienz alleine nicht berücksichtigt werden. Dabei wird ausdrücklich auf den durchschnittlichen Patienten Bezug genommen, nicht den Patienten (...), der die Einschlusskriterien für die klinische Studie erfüllt (...).“¹⁷

Die Herausgeber der „10 Hannoveraner Thesen“¹⁸, eine Gruppe international anerkannter Wissenschaftler, kommt ebenfalls zum Schluss: „Studien höchster Evidenzstufe sind anzustreben, dürfen aber als Erkenntnisquelle für versorgungsrelevante Entscheidungen nicht überschätzt werden.“

Berichtsplan Seite 8 Punkt 4.1.5 Studiendauer:

Der systematische Ausschluss von Studien mit einer Laufzeit unter 24 Wochen steht im Widerspruch zu den Methoden anerkannter internationaler Institute:

Der Cochrane Review¹⁹ bezieht Studien ab einer Mindestbehandlungsdauer von 10 Wochen ein (Seite 3).

Nach den Kriterien der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMA²⁰ ist die Überlegenheit eines neuen Wirkstoffs gegenüber Placebo in einer Studie von mindestens 3 Monaten Dauer nachzuweisen.

Berichtsplan Seite 9 Punkt 4.1.6 Einschlusskriterien

Sollten Volltext-Publikationen aus Sicht des IQWiG Qualitätsmängel aufweisen, muss es möglich sein, die benötigten Informationen z. B. in Form von Studienberichten bereit zu stellen.

Berichtsplan Seite 12 Punkt 4 Informationsbeschaffung

Um eine verbindliche und eindeutige Kommunikation sowie Bereitstellung der angeforderten Daten sicherzustellen, ist es notwendig, dass die Hersteller konsequent in den laufenden Prozess eingebunden werden. So sollten alle vom IQWiG an Dritte gerichteten Anfragen (z. B. an Autoren) in Kopie auch den primär vom IQWiG angesprochenen deutschen Niederlassungen zugehen.

Fazit:

Das gegenwärtige Verfahren A05-05C zur Nutzenbewertung der Glinide ist an die neuen Anforderungen durch das GKV-WSG zur Einhaltung internationaler Standards anzupassen. Für Repaglinide wurde bereits in der Fachinformation (Fachinformation NovoNorm®, Oktober 2005)¹⁴ ein Zusatznutzen für definierte Patientengruppen seitens der Zulassungsbehörden festgestellt und ist damit als allgemein anerkannter, medizinischer Wissensstand zu werten. Dies kann durch eine Nutzenbewertung nur bestätigt werden.

Referenzen

¹ Forth M., Henschler D., Rummel W., Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 3. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag, 1998.

² Scherbaum WA, Landgraf R (Hrsg): Evidenzbasierte Leitlinie - Antiglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie_Typ2_Diabetes.pdf; Zugriff am 21.9.2009 10:46.

³ Internationale Diabetes Federation (IDF). Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF Brüssel/Belgien 2005.

⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). National Clinical Guideline for Type 2 Diabetes; Management of blood glucose 2002. <http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=36881>; Zugriff am 19.09.2007.

⁵ www.gesundheitsinformation.de/kurzwirksame-insulinanaloga-sind-sie-fuer-menschen-mit-typ-2-diabetes.336.270.de.html; Zugriff am 19.09.2007.

⁶ Fachinformation Glucophage®, Stand Februar 2007; Fachinformation Metformin Sandoz®, Stand Januar 2006; Fachinformation Metformin-ratiopharm®, Stand Juli 2006.

⁷Fachinformation duraglucon[®], Stand Oktober 2003; Fachinformation Glib-ratiopharm[®]S , Stand Februar 2004; Fachinformation Glibenclamid Stada[®], Stand Dezember 2005.

⁸Fachinformation Amaryl[®], Stand Juni 2006.

⁹Fachinformation Glucobay[®], Stand August 2006.

¹⁰Fachinformation Diastabol[®], Stand August 2007.

¹¹Fachinformation Diamicron Uno[®], Stand Juli 2002.

¹²Fachinformation Glurenorm[®], Stand August 2005.

¹³ BSG, vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R -, Rn. 68ft., 71.

¹⁴Fachinformation NovoNorm[®], Stand Oktober 2005.

¹⁵ Nice; Guide to the Methods of Technology Appraisal, April 2004; S.10.

¹⁶ www.dimdi.de/static/de/hta/methoden/prozess/uebersicht.htm

¹⁷ SVR-Gutachten, Abs. 578, S. 445 f.

¹⁸ „Datenquellen und Methodik zur Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung des Arzneimitteleinsatzes aus Sicht der Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie“, 5. Juni 2007, Hannover.

¹⁹ Black C et al.; Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus (Review); The Cochrane Library 2007, Issue 3.

²⁰ EMEA CPMP Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, 2002; S. 6; Absatz 2.3.3.3.

5.4 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Autoren:

Dr. Steffen Wahler
Henning Thole

Adresse:

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin



Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

**Stellungnahme zum Berichtsplan
„Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ -
Auftrag A05-05 C**

Einleitung und Problemstellung

Am 27.08.2007 wurde der Berichtsplan „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Anhörung gestellt. Durch das am 1. April 2007 in Kraft getretene GKV-WSG werden substantielle Änderungen an der Arbeit des IQWiG festgelegt. Diese gesetzlichen Forderungen werden von den Methoden des IQWiG in der aktuell gültigen Fassung nicht adressiert und können daher nicht erfüllt werden. Abweichungen in Bezug auf die gesetzlichen Forderungen und damit Verletzungen derselben ergeben sich wie folgt:

Seite 1/5

Fehlende Transparenz und mangelnde Beteiligung

Nach § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V hat das IQWiG bei den Bewertungsverfahren *hohe Verfahrenstransparenz* und eine *angemessene Beteiligung* der in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten zu gewährleisten. Ferner spricht § 139a Abs. 5 von einer *Beteiligung in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens*. Dabei hatte der Gesetzgeber auch die Beteiligung der Fachkreise und Betroffenen bei der Erstellung der Berichtspläne im Blick.¹ Das Methodenpapier Version 2.0 erfüllt diese Forderungen nicht.

Der Auftrag wurde vor der endgültigen Beauftragung durch den G-BA, die am 22.02.2005 erfolgte, bereits am 02.02.2005 konkretisiert. Im Berichtsplan finden sich hierzu keinerlei Informationen, insbesondere keine Informationen zu Studien oder anderen Datenquellen, anhand derer der Auftrag konkretisiert wurde, oder Methoden, die hierbei zur Anwendung kamen. Basis einer solchen Konkretisierung müssen jedoch Analysen vorhandener Informationen gewesen sein. Die fehlende Darlegung macht den laut Gesetz zu beteiligenden eine adäquate Kommentierung weitestgehend unmöglich, da der vorliegende Stand in Bezug auf den tatsächlich beauftragten Stand in Unkenntnis der Ausgangslage nicht überprüfbar ist.

Die fehlenden Angaben sind zu ergänzen, insbesondere Zeitpunkte und Inhalte von Gesprächen / Konkretisierungen, die Recherche-

Hausvogtelplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer

¹ Bundestagsdrucksache BT 16/3100, S. 151;
<http://dip.bundestag.de/btd/16/031/1603100.pdf> (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

strategie zur Konkretisierung des Auftrages und die Auswahlkriterien für die recherchierten Quellen, sowie die begründende Darlegung der damals getroffenen Entscheidungen. Eine Anhörung ist nur unter Hinzuziehung dieser Informationen durchführbar.

Nichteinhaltung methodischer Standards

Da der entsprechende Bericht des IQWiG seit Anfang 2005 in Bearbeitung ist, ist es als nahezu sicher anzunehmen, dass Änderungen am Berichtsplan unter Kenntnis von Analysen erfolgt sind. Eine Angabe des/der Recherchezeitpunkt(e)s der durchgeführten Recherchen und der Ergebnisse der Recherchen erfolgt jedoch nicht. Aus dem angehängten kurzen Literaturverzeichnis lässt sich jedoch entnehmen, dass im Verlauf des Jahres 2007 veröffentlichte Informationen Eingang in den Berichtsplan gefunden haben.

Seite 2/5

Somit wurde der Berichtsplan, der seit 2005 im IQWiG in Bearbeitung ist,² höchstwahrscheinlich mehrfach bearbeitet und / oder verändert. Er könnte damit in der vorliegenden Fassung auch ein Amendment darstellen und somit neben den Transparenzregelungen des GKV-WSG auch internationale Methodik verletzen, da Änderungen an Berichtsplänen begründet werden müssen, insbesondere in Bezug auf folgende Aspekte:^{3,4,5}

- Was ist der Grund für die Änderung?
- Erfolgt die Änderung, nachdem man bereits Daten aus den Studien kennt und die eine Beeinflussung darstellen, oder ist der Grund, dass etwas vergessen wurde?
- Passt die Suchstrategie weiterhin zur Fragestellung? (v.a. wenn die initiale Suche bereits durchgeführt wurde.)
- Ist die Datensammlung an die modifizierte Fragestellung angepasst?

Unter Bezug auf die zuvor benannte fehlende Transparenz und die mangelnde Beteiligung muss festgestellt werden, dass, obwohl der Berichtsplan zur Anhörung gestellt wird, dieser wegen grundlegender Mängel gesetzliche Anforderungen nicht erfüllt.

² siehe Jahresberichte 2005 und 2006 des IQWiG

³ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 4.6, S. 63-64
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/Handbook4.2.6Sep2006.pdf>
(Zugriff: 17.07.07, 16:00 Uhr)

⁴ ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice, Absatz 1.45, S. 10
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf> (Zugriff: 17.07.07, 16:00 Uhr)

⁵ ICH E8: General Considerations for clinical trials, Absatz 3.2.3, S. 13,
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf> (Zugriff: 17.07.07, 16:00 Uhr)



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Zu dem Berichtsplan muss der Tätigkeitsplan aus dem IQWiG, d.h. eine Darlegung, wer bisher was und wann an dem Berichtsplan gearbeitet bzw. geändert hat, ergänzt werden. Dazu gehören auch die Unterlagen und die Darlegungen der Entscheidungen aus der Konkretisierungsphase. Eine gesetzeskonforme Beteiligung der (Fach-) Öffentlichkeit ist nur unter Kenntnis dieser Informationen möglich.

Bestverfügbare Evidenz statt nur RCTs

Im Gegensatz zur bisherigen Vorgehensweise des IQWiG definiert das Konzept der Evidenzbasierten Medizin eine Betrachtung aller Evidenzklassen im Sinne der „best available Evidence“ und damit ausdrücklich neben RCTs alle der Evidenzklassen I - V. Ausdrücklich soll bei fehlenden Daten oder der fehlenden Realisierbarkeit entsprechende Daten zu erheben, immer nächstrangige Evidenz einbezogen werden. Auch Meta-Analysen wurden vom IQWiG systematisch nicht berücksichtigt.

Seite 3/5

RCTs bergen systematische Probleme im Hinblick auf die externe Validität. In Bezug auf externe Validität sind RCTs nicht immer die „best available evidence“. Auch das SVR-Gutachten 2007 verweist darauf, dass der Nutzenbegriff über die absolute Wirksamkeit (efficacy) von Verfahren der Gesundheitsversorgung hinausgeht.⁶ Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Ein- und Ausschlusskriterien im Berichtsplan nur auf RCTs fokussieren. Selbst das noch gültige - wenn auch nicht gesetzeskonforme - Methodenpapier 2.0 verweist darauf, dass alle Evidenzklassen in die Bewertung einfließen. Dies ist aber von vornherein ausgeschlossen, wenn die Literatur nicht einmal identifiziert wird, weil die vom IQWiG vorgenommene theoretische Festlegung zum Ausschluss aller anderen Evidenz außer RCTs führt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind durch aktive Beteiligung der im GKV-WSG genannten Gruppen zu definieren. Eine inhaltliche Bearbeitung des Auftrages ist erst danach möglich. Die Auswahl der Studien muss sich daran orientieren, ob die entsprechende (Teil-) Frage aus der jeweiligen Evidenz beantwortet werden kann, und nicht daran, ob sie theoretisch aus Informationen einer bestimmten Evidenzstufe beantwortet werden könnte.

⁶ Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung, Juli 2007; Ziffer 571. <http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Lanfassung.pdf>. (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Endpunkte

Im GKV-WSG werden materielle Kriterien benannt, die durch das IQWiG bei der Erstellung der Berichte besonders zu berücksichtigen sind. In den unter 4.1.3 im Berichtsplan definierten Zielgrößen sind zwar einige Endpunkte angesprochen, die die Lebensqualität adressieren können. Die Fokussierung auf RCTs macht hier aber eine angemessene Betrachtung unmöglich, da gerade durch Beschränkung auf RCTs die Evidenzklassen ausgeschlossen werden, die umfangreichere Informationen zu Lebensqualitäts-Endpunkten liefern könnten.

Seite 4/5

Wie im aktuellen SVR-Gutachten dargelegt, sind aber gerade für eine Nutzenbewertung mehr und andere Endpunkte einzubeziehen, eine reine Beschreibung nur der „efficacy“ ist nicht ausreichend.⁷ Konkret genannt werden die gesellschaftliche Akzeptanz (z. B. Legitimität, ethische und kulturelle Grundhaltungen), die Patientenpräferenzen sowie patientenbezogene Endpunkte (z. B. patient-reported outcomes). Da die Wirksamkeit durch die Zulassung bereits belegt ist, muss die Nutzenbewertung so ausgerichtet sein, dass die Kontextfaktoren, die den Nutzen beschreiben, betrachtet werden.

In Bezug auf die Standardtherapie ist der Berichtsplan unklar, obwohl diese Frage von grundlegender Bedeutung ist. Ferner werden Inhalte der Fachinformationen nur selektiv bzw. unvollständig berücksichtigt, was nicht zu begründen ist. Insgesamt muss festgestellt werden, dass der Berichtsplan eine Beteiligung der entsprechenden Fachgruppen vermissen lässt. Um die vom Gesetz geforderten Aspekte und insbesondere die Nutzenaspekte in diesem Bericht abzubilden, sollte eine Definition der Fragestellung und der Endpunkte zusammen mit den vom Gesetz Genannten zu Beteiligten erfolgen, optimalerweise in Form eines Scoping-Workshops.

Die Aufsplittung in verschiedene Themen (Typ1, Typ 2, Kurz- / langwirksam, orale ADB, andere) führt hier zu weiteren Problemen, die sich letztlich in einer Ausblendung relevanter Fallkonstellationen und der Ungleichbehandlung zwischen den verschiedenen Verfahren äußern. Die Frage, ob und wie die verschiedenen Verfahren zum Diabetes zusammengefasst werden sollen, wird vom Berichtsplan nicht adressiert. Insbesondere ist unklar, wie mit der Problematik umgegangen werden soll, dass die verschiedenen Berichte zum Diabetes mit unterschiedlichen

⁷ Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung, Juli 2007; Ziffer 570ff. <http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Langfassung.pdf>, (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

methodischen und inhaltlichen Verfahren durchgeführt wurden, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Fazit

Insgesamt entspricht der Berichtsplan nicht den gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich Transparenz, Beteiligung und internationalen Methoden. Durch die zu eng gefasste Methodik kann eine gesetzeskonforme Nutzenbewertung nicht erfolgen.

Der Berichtsplan muss vor dem Hintergrund der neuen Regelungen des GKV-WSG vollständig überarbeitet werden.

Der zur Anhörung gestellte Berichtsplan muss erörtert werden. Gegenstand dieser Erörterung sollte ausschließlich sein, einen rechtskonformen Berichtsplan zu erstellen, um darauf basierend das entsprechende Verfahren durchführen zu können.

Berlin, 21.09.07

Seite 5/5

6 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

Teilnehmerliste

**Wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A05-05C (vorläufige Version):
„Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
am 30.10.2007 im IQWiG
10:00–11:12 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

Teilnehmerliste:

Name	Organisation, Unternehmen
Dr. Claudia Abletshausen	Novartis Pharma GmbH
Yvonne Brede	Novartis Pharma GmbH
Dr. Karim El-Haschimi	Novo Nordisk Pharma GmbH
Dr. Frank Ratter	Novo Nordisk Pharma GmbH
Dr. Willi Schnorpfeil	Novo Nordisk Pharma GmbH
Henning Thole	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Dr. Steffen Wahler	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Name	Zugehörigkeit der Einzelperson
Christian Lerch	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
PD Dr. Bernd Richter	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
Thilo Rörtgen	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW

IQWiG

Elke Hausner
Dr. Marco Jost
Dr. Thomas Kaiser
Dr. Regine Potthast
Prof. Dr. Peter T. Sawicki
Michael Simon
Elke Vervölgyi
Dr. Beate Wieseler

Tagesordnung

**Wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A05-05C (vorläufige Version):
„Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
am 30.10.2007 im IQWiG**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

Begrüßung und Einleitung

- TOP 1** Berücksichtigung der Patientensubpopulation mit Nierenfunktionsstörungen
- TOP 2** Zulassungsstatus der Glinide
- TOP 3** Nachweisführung der Übertragbarkeit
- TOP 4** Verschiedenes / Verabschiedung

Protokoll

**Wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A05-05C (vorläufige Version):
„Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
am 30.10.2007 im IQWiG
10:00–11:12 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

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

Wie Sie wahrscheinlich wissen, werden wir von dieser Erörterung ein Wortprotokoll erstellen. Deswegen wird eine Aufzeichnung durchgeführt. Dieses Protokoll werden wir anschließend publizieren. Aus dieser vorläufigen Version des Berichtsplans wird dann ein Berichtsplan erstellt. Auf dieser Basis wird dann der Vorbericht erarbeitet, zu dem wiederum angehört werden wird.

Ich bitte Sie, bei jeder Wortmeldung Ihren Namen zu nennen, damit Ihre Aussagen eindeutig zuzuordnen sind. Das zum Ablauf.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 1:

Berücksichtigung der Patientensubpopulation mit Nierenfunktionsstörungen

Frau Potthast, bitte sagen Sie, welche Aspekte wir gerne diskutieren möchten.

Dr. Regine Potthast: Diese Frage richtet sich an die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die Glinide im Gegensatz zu weiteren oralen Antidiabetika – Sie nennen zum Beispiel Metformin, Glibenclamid, Gliclazid oder Acarbose – auch bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden können. Sie leiten daraus einen Zusatznutzen der Glinide für diese Subpopulation ab. Weiterhin fordern Sie, dass in der Nutzenbewertung eine differenzierte Betrachtung und Auswertung dieser Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen erfolgt. Unsere Frage ist: Inwieweit sehen Sie in dem vorliegenden vorläufigen Berichtsplan diese Patientengruppe mit schweren Nierenfunktionsstörungen als nicht berücksichtigt an?

Dr. Karim El-Haschimi: In dem Vorberichtsplan wird darauf überhaupt nicht eingegangen. Das ist ja das einzige Medikament im oralen Sektor, das bei Nierenfunktionseinschränkungen

angewendet werden kann. Diese Population ist, wie ich im Berichtsplan gesehen habe, vollständig ausgeblendet.

Dr. Willi Schnorpfel: Unser Punkt bezog sich auf den Punkt 4.1.1 „Population“ im Berichtsplan. Da hatten Sie ein paar Ausführungen zu den Gliniden vorgenommen. Das war aus unserer Sicht nicht vollständig, sondern nur ein Auszug hinsichtlich der Zulassungscharakteristika der Präparate. Deshalb haben wir gesagt, wenn man die Zulassung beschreibt und die Population entsprechend einschränkt, wie es hier vorgenommen worden ist, dann muss man das vollständig machen. Insofern haben wir die Ergänzung eingebracht und vorgeschlagen.

Dr. Regine Potthast: Es ist ja so, dass im Kapitel 4.7.5 des Berichtsplans Subgruppenanalysen vorgesehen sind. Diese Subgruppenanalysen sind auch für Patientensubgruppen mit Begleiterkrankungen vorgesehen. Daher würden, sofern das Datenmaterial das erlaubt, auch Subgruppenanalysen speziell für Patientengruppen mit Nierenfunktionseinschränkungen vorgenommen werden.

Dr. Karim El-Haschimi: Es reicht ja auch das Label. Wir haben ja schon im Label den Zusatznutzen in der Zulassung. Würde das die Bedingung erfüllen, obwohl ja keine Studien vorliegen, sondern nur die Zulassung an sich vorliegt und dort der Zusatznutzen bekannt ist?

Dr. Thomas Kaiser: Wie wollen Sie einen Zusatznutzen beschreiben, wenn zu der Population keine Studie vorliegt?

Dr. Karim El-Haschimi: Die Zulassung müsste doch alleine ausreichen. Wenn wir sagen – die Zulassung sagt das nicht explizit –, wir sind das einzige Medikament im oralen Sektor, das man bei Nierenfunktionseinschränkungen verwenden kann, dann ist das doch ein Zusatznutzen.

Dr. Frank Ratter: Es gibt Studien zu dieser Problematik. Es gibt zwei Studien, nämlich eine kleinere Studie, die lokal in Deutschland durchgeführt wurde – das war eine Single-Dose mit Multi-Dosing gewesen, die verschiedene Populationen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht hat –, und eine Behandlungsstudie über mehrere Monate, die ebenfalls verschiedene Populationen mit unterschiedlicher Nierenfunktion untersucht hat. Auf Basis dieser Ergebnisse – ich weiß es im Detail nicht genau – wird die EMA die Fachinformation entsprechend angepasst haben. Daher ist es datenfundiert. Ob diese Daten Ihren Kriterien genügen würden, bleibt offen.

Dr. Thomas Kaiser: Ich habe zwei Punkte. Erstens: Die Glinide sind nicht das einzige orale Antidiabetikum, das bei solchen Patienten angewandt werden könnte, denn die Glitazone können auch angewandt werden. Die haben keinen Ausschluss für Nierenfunktionsstörungen. Darüber hinaus besteht natürlich die Möglichkeit, mit Insulin zu behandeln, wobei das

natürlich kein orales Antidiabetikum ist, aber es gibt sowohl die Option, oral zu behandeln, Glitazone, als auch anders antidiabetisch zu behandeln, mit Insulin.

Zweitens: Ich meine, den Begriff „Zusatznutzen“ muss man dafür reservieren, was tatsächlich Nutzen beschreibt, also nicht, man kann es einfach geben, es ist aufgrund der Zulassung möglich. Das ist sicherlich ein Aspekt, den man im Berichtsplan, insbesondere im Hintergrund, deutlicher darstellen kann. Es gibt die Möglichkeit, bestimmte Populationen mit diesem Medikament innerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs zu behandeln. Diese Möglichkeit gibt es für einige orale Antidiabetika nicht. Das kann man im Berichtsplan im Hintergrund klarer beschreiben. Aber den Begriff „Zusatznutzen“ sollten wir dann verwenden, wenn es tatsächlich einen Nutznachweis innerhalb dieser Population gibt, das heißt, wenn nach den Kriterien, die genannt sind für den patientenrelevanten Nutzen, dies in Studien belegt ist. Wenn solche Studien vorliegen, dann sind die ja durch unsere Suche nach den Studien nicht ausgeschlossen, sondern – im Gegenteil – wir würden sie berücksichtigen. Wir gehen auch davon aus, weil Sie uns ja im Vorfeld die entsprechenden Studien genannt haben, die zumindest von Ihrer Firma finanziert, unterstützt, durchgeführt worden sind, dass die in den Studienlisten genannt sind.

Dr. Frank Ratter: So ist es.

Dr. Thomas Kaiser: Das heißt, Sie müssen keine Befürchtung haben, dass uns diese Studien durch die Lappen gehen.

Dr. Karim El-Haschimi: Bei den Glitazonen wird aber eingeschränkt. Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen. Das ist im Label. Ich weiß. Ich denke, dass dieses Charakteristikum von Repaglinid einzigartig ist. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist: Nutzen, mit Studien belegt oder nicht, ist doch, wenn man den Patienten sowieso behandeln muss, und jetzt möchte man nicht direkt mit Insulin anfangen. Dann hat man doch den Nutzen, wenn man ein Medikament einsetzt, das ein relatives breites therapeutisches Fenster hat. Das ist doch ein Nutzen, vom Label her betrachtet.

Dr. Willi Schnorpfeil: Die Informationen, die in der Fachinformation durch die EMEA bestätigt worden sind, können ja letztlich nicht durch das IQWiG widerlegt oder abgestritten werden. Das Präparat kann auf jeden Fall bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden. Für mich stellt sich eher die Frage – Sie haben gesagt, Herr Kaiser, dass es auch Glitazone, Insuline gibt, die eingesetzt werden können –, was die Standardtherapie ist, gegen die Sie die Glitazone vergleichen wollen. Das muss natürlich definiert werden. Das ist ja das übliche Vorgehen, dass man ein Präparat im Verhältnis zur Standardtherapie darstellt. Insofern muss man von Ihrer Seite definieren, was als Standardtherapie angesehen wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Bei diesen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, meinen Sie.

Dr. Willi Schnorpfeil: Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bzw. bei der Behandlung des Diabetes mellitus. Es ist ja nicht so, dass das Präparat bei anderen Patienten nicht auch wirken würde. Es gibt ja beispielsweise den Cochrane-Report, der Glinide gegenüber Metformin vergleicht. Im Arzneiverordnungsreport werden die Glinide regelmäßig in die Gruppe der Sulfonylharnstoffe eingruppiert und damit verglichen. Insofern haben Sie schon die Aufgabe zu sagen, was die Standardtherapie ist und ob es im Verhältnis zur Standardtherapie bei dieser Präparategruppe Vorteile gibt, die man mit Studien zeigen kann.

PD Dr. Bernd Richter: Fachlich ein kleiner Zusatz: Neben den oralen Antidiabetika gibt es auch noch die DPP4-Inhibitoren, die sogar explizit bei Nierenfunktionsstörungen untersucht worden sind. Es gibt also noch eine Klasse zusätzlich. Was ich nicht ganz verstanden habe, ist der Satz, dass in den Fachinformationen Aussagen zur Nutzenbewertung verbindlich sind. Erst einmal würde mich interessieren, ob Sie der Meinung sind, dass Nutzenbewertungen in den Fachinformationen de facto vollständig vorgenommen werden und, wenn ja, ob die Fachinformation adäquat den kontemporären Stand der Wissenschaft widerspiegelt, weil sie ja zu einer bestimmten Zeit geschrieben worden ist, weitere Studien laufen und die Adaptation der Fachinformation nach meiner Kenntnis nicht unbedingt nachkommt. Man müsste also immer den adäquaten Stand der Wissenschaft zu einem Zeitpunkt untersuchen, unabhängig davon, ob eine Fachinformation vorliegt oder nicht.

Dr. Thomas Kaiser: Das, was in der Fachinformation steht, ist aufgrund einer selektiven Studienauswahl zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht geeignet, zu einer abschließenden Nutzenbewertung zu kommen. Die Fachinformation ist für uns natürlich das Ausgangsmaterial, um zu beschreiben, wo wir überhaupt eine Bewertung vornehmen können, was der bestimmungsgemäße Gebrauch ist. Aber auch aufgrund der Methodik ist die Fachinformation nicht geeignet, eine Datengrundlage für eine vergleichende Nutzenbewertung zwischen verschiedenen Präparaten zu sein. Insofern trifft es auch nicht ganz zu, Herr Schnorpfeil, man könne sich nicht gegen das stellen, was die EMA sagt. Die EMA, die Zulassungsbehörde, hat ein anderes Ziel. Sie fragt nach der Zulassung dieses Präparats auf Grundlage der von Ihnen als Rechteinhaber eingereichten Studien. Wir stellen auch noch ganz andere Fragen. Wir stellen insbesondere vergleichende Fragen zu anderen vorliegenden Substanzen.

Sie haben gesagt, wir müssten die Standardtherapie definieren. Genau das ist ein Problem bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Was ist denn die Standardtherapie bei der Vielzahl der vorliegenden Behandlungsmöglichkeiten, orale Antidiabetika, Insulin und inzwischen auch noch andere Behandlungsmöglichkeiten?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht zu vergessen.

Dr. Thomas Kaiser: Da gibt es einige Vorschläge, wie man da stufenweise vorgeht. Letztlich kann man aber von einer tatsächlichen Standardtherapie nicht sprechen. Aus diesem Grunde

wird in diesem Projekt und auch in anderen Projekten eine Bewertung dieser Substanzgruppe, Glinide, im Vergleich zu den anderen möglichen Therapieoptionen vorgenommen, und das bei Patienten sowohl mit als auch ohne Nierenfunktionsstörungen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das wäre eigentlich eine weitere Betrachtung als die, die Sie vorgeschlagen haben. Wenn wir das so täten, dass wir sagen, die Standardtherapie bei diesen Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt ist zum Beispiel Diät, dann würde das ja einen viel geringeren Blickwinkel erlauben, als wenn man verschiedene Optionen zulässt. Die Forderung nach einer Standardtherapie schränkt die Betrachtung aus meiner Sicht ein.

Dr. Willi Schnorpfeil: Ich sehe das ein bisschen aus der rechtlichen Perspektive. Aus meiner Sicht ist im SGB V ziemlich eindeutig definiert, dass die Nutzenbewertung im Verhältnis zur Standardtherapie vorgenommen werden muss. Zumindest der G-BA muss die Entscheidung entsprechend treffen. Das verlangt aus meiner Sicht zwingend, dass die Standardtherapie vorher definiert wird. Ich bin auch anderer Ansicht als Sie hinsichtlich der Fachinformation. Da ist aus meiner Sicht die BSG-Rechtsprechung eindeutig, dass die Nutzenbewertung durch das IQWiG die Vorgaben der Zulassungsbehörden nicht einschränken oder aufheben kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Natürlich, das ist klar.

Dr. Thomas Kaiser: Das war ja nicht der Punkt. Wir sagen ja nicht, wir könnten die Zulassung beeinflussen, sondern – im Gegenteil – wir haben gesagt, auf Basis der in der Fachinformation skizzierten Zulassung werden wir unsere Bewertung vornehmen. Das ist das Ausgangsmaterial. Die Frage ist, ob man zu einer Nutzensaussage auf Basis der Fachinformation kommen kann. Das können wir unserer Ansicht nach nicht, weil die Informationen in der Fachinformation aufgrund ihrer Methodik nicht geeignet sind, zu einer vergleichenden Nutzenbewertung zu kommen.

Dr. Willi Schnorpfeil: Da bin ich ein bisschen anderer Ansicht, und zwar aus folgendem Grund: Dadurch, dass es Unterschiede in den Zulassungen gibt, zum Beispiel zwischen Metformin und Repaglinid hinsichtlich der Behandlung von niereninsuffizienten Patienten, und Sie das auch in dem Punkt „Population“ aufgreifen –. Da gibt es eben schon Unterschiede, die für bestimmte Patientengruppen einen Nutzen bedeuten, denn andernfalls könnte ich sie nicht behandeln. Mit Metformin kann ich sie nicht behandeln, mit Repaglinid kann ich die Patienten behandeln. Insofern existiert ein Vorteil. Wir haben versucht, diesen Vorteil in unserer Stellungnahme darzustellen. Wir legen Ihnen nahe, das bei der Bewertung entsprechend zu berücksichtigen.

Dr. Thomas Kaiser: Wir gehen davon aus, dass, wenn Sie solche Studien bei solchen Patienten durchgeführt haben, diese auch vorliegen. Natürlich werden wir solche Studien auch bewerten. Noch einmal: Es macht sicherlich Sinn, dass man im Berichtsplan deutlicher schildert, dass in dieser speziellen Patientenpopulation es eingeschränkte Therapiemöglichkeiten gibt, von denen die Glinide eine sind, aber sie sind nicht die einzige.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Vielleicht habe ich noch nicht verstanden, was Ihre Befürchtung ist. Sie befürchten, dass wir bestimmte Betrachtungen nicht aufnehmen. Was ist das genau? Was befürchten Sie?

Dr. Willi Schnorpfeil: Für uns geht es eigentlich darum: Bei dem Punkt 4.1.1 im Berichtsplan sind Sie auf den Zulassungsstatus eingegangen und haben im Prinzip Einschränkungen beschrieben. Hier steht beispielsweise: „Repaglinid ist laut Fachinformation nicht zugelassen bzw. kontraindiziert ...“. Uns ging es darum, bei dem Punkt darauf hinzuweisen, dass es bei den Gliniden nicht nur Einschränkungen gibt, sondern dass es auch Unterschiede, Vorteile gegenüber anderen Präparaten gibt. Wenn man die Population beschreibt, wie Sie das im Berichtsplan getan haben, dann muss man das Arzneimittel in seiner ganzen Breite beschreiben, also nicht nur die negativen Eigenschaften herausstellen, sondern auch die positiven Eigenschaften. Das war der Punkt, dass wir gesagt haben, niereninsuffiziente Patienten können mit Gliniden behandelt werden. Insofern muss das hier mit aufgenommen werden, weil ansonsten dieser Punkt eine reine Einschränkung bedeutet, aber die Charakteristika des Arzneimittels nicht komplett abgebildet werden. Uns ging es im Wesentlichen darum, auf die Notwendigkeit der Vollständigkeit hinzuweisen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das bedeutet aber natürlich, dass, wenn man von einer bestimmten Sichtweise ausgeht, es eine Einschränkung ist. Geht man von der Gesamtbetrachtung aus, wie wir das tun, ergeben sich durch die Einschränkung anderer Präparate, zum Beispiel Metformin bei Niereninsuffizienz, in der Zulassung Indikationen bzw. eine fehlende Einschränkung bei anderen Präparaten.

Dr. Thomas Kaiser: Es gibt ein Missverständnis, was der Abschnitt 4.1.1 beschreibt. Der Abschnitt 4.1.1 soll beschreiben, wie die Population zu charakterisieren ist, die in den Studien abgebildet sein muss, damit wir die Studien einschließen. Das sind grundsätzlich Patienten mit Typ-2-Diabetes, weil es um Typ-2-Diabetes geht, mit Ausnahme von bestimmten Patientenpopulationen, (Patienten-)Unterpulationen, für die die Präparate nicht zugelassen sind. Das heißt aber im Umkehrschluss, dass alle diejenigen, für die es nicht zugelassen ist, zum Beispiel aufgrund von Kontraindikationen, natürlich trotzdem berücksichtigt werden. Ich gebe Ihnen aber nichtsdestotrotz insofern recht, als dass man diesen Punkt Nierenfunktionsstörungen als wichtigen Punkt insgesamt in dem Berichtsplan nicht unbedingt so stark wiederfindet, wie man es sich wünschen könnte. Das gehört aber eigentlich nicht in den Punkt 4.1.1, weil es tatsächlich ein anderes Ziel hat, sondern es gehört in den Hintergrund zu beschreiben, welche Therapieoptionen wir eigentlich haben und welche bestimmten speziellen wesentlichen Patientenpopulationen es gibt, die allein durch die Charakterisierung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs mit einigen Präparaten behandelt werden können und mit anderen Präparaten nicht behandelt werden können. Das kann ja unmittelbar Auswirkungen auf Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses haben, die Darstellung im Therapiehinweis oder was auch immer er aus diesem Bericht später machen

wird. Das, denke ich, werden wir auf jeden Fall aufgreifen, nur der Abschnitt 4.1.1 ist der falsche Ort.

Dr. Willi Schnorpfeil: Darüber kann man streiten. Uns war wichtig, dass der Punkt in den Berichtsplan aufgenommen wird, weil das ein wichtiger Aspekt des Arzneimittels ist. Sie wissen selber, dass das von der Verordnungsbreite her ein kleines Produkt im gesamten oralen Diabetesmarkt ist, dass damit letztlich eine spezielle Patientenpopulation angesprochen wird. Uns war wichtig, darauf hinzuweisen, dass diese spezielle Patientenpopulation mit in die Analyse aufgenommen werden kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es ist nicht das Ziel, die Patientenpopulation auszuschließen, sondern das Gegenteil ist der Fall.

Sind alle Fragen beantwortet, Frau Potthast?

Dr. Regine Potthast: Ja, alles geklärt.

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

Tagesordnungspunkt 2:

Zulassungsstatus der Glinide

Frau Potthast!

Dr. Regine Potthast: Da gibt es Fragen zum einen an die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH und zum anderen an den VFA und die Firma Novartis Pharma GmbH.

Zunächst zur Firma Novo Nordisk: Es geht um die zugelassenen Kombinationspartner der Glinide. Im Berichtsplan ist ja dargestellt, dass die Glinide außer mit Metformin mit keinem anderen oralen Antidiabetikum und auch nicht in der Kombination mit Insulin zugelassen sind. Sie stellen in Ihrer Stellungnahme dar, dass die Fachinformation zu NovoNorm, also Repaglinid, die Kombination mit diesen erwähnten Kombinationspartnern nicht ausschließt. Das ist eine sehr komplexe Fragestellung. Wir haben daher bereits Kontakt zum BfArM aufgenommen. Die im Berichtsplan dargestellten Zulassungsbedingungen für die Kombinationspartner stellen das Resultat dieser Gespräche mit dem BfArM dar. Weil dieser Punkt ein sehr wichtiger Punkt für den Studieneinschluss ist, würden wir gerne mit Ihnen über den Zulassungsstatus der Glinide diskutieren und Ihren Standpunkt dazu hören.

Dr. Frank Ratter: Habe ich das richtig verstanden: Sie haben schon eine Anfrage an das BfArM gerichtet und eine Antwort darauf bekommen?

Dr. Regine Potthast: Ja.

Dr. Frank Ratter: Wir sind alle drei keine Juristen, haben das aber natürlich durch den Rechtsanwalt prüfen lassen. Zulassungsbeschreibungen, Indikationen, Anwendungsgebiete sind nicht immer klar und eindeutig. Da gibt es relativ schwammige Formulierungen. Es gibt auch aus unserer eigenen Erfahrung sehr breite Auslegungen, auch vor Gericht. Man kann jetzt aufgrund des Zulassungstextes oder der Anwendungsgebiete, die unter 4.1 beschrieben sind, verschiedener Auffassung sein. Wir haben ja auch versucht, das in unserer Stellungnahme darzulegen, also zunächst der Punkt, Repaglinide ist indiziert für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, wenn Gewichtsreduktion, Bewegung usw. nicht mehr zu einer adäquaten Blutzuckereinstellung führen. Das ist aus unserer Sicht ein breites Label. Dann gibt es eben die Konkretisierung in Kombination mit Metformin. Das heißt, wenn mit Metformin keine adäquate Blutzuckersenkung ermöglicht werden kann, dann kann mithilfe von Repaglinid eine weitergehende Therapie versucht werden. Das sind die beiden entscheidenden Punkte unter dem Punkt 4.1 „Anwendungsgebiete“. Jetzt könnte man aus der gesamten Fachinformation weitere Punkte identifizieren, die dafür sprechen, dass es keine explizite Zulassung zum Beispiel für die Kombination mit Insulin besitzt. Das steht zwar drin, es liegen in der Kombination mit Insulin keine Studienergebnisse vor, aber es gibt auch keine Kontraindikationen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann wäre das aus meiner Sicht für unsere Betrachtung nicht so relevant, wenn keine Studien dazu vorliegen, wenn wir halt sagen, dass es dazu für diesen Aspekt keine Evidenz gibt.

Dr. Frank Ratter: Es liegen Studien vor. Die sind auch dem IQWiG durch Novo Nordisk zur Verfügung gestellt worden. Die sind aber nicht der EMEA – das ist mein Kenntnisstand; das wird ja alles federführend durch unsere Muttergesellschaft in Kopenhagen gemacht – zur Zulassung eingereicht worden, um eine Klarstellung zu erwirken, die die explizite Kombinationsfähigkeit Repaglinide mit Insulin in der Fachinformation beschreiben würde.

Dr. Karim El-Haschimi: Das spielt zwar da nicht richtig mit rein, aber es spiegelt ja wider, was wirklich in der Praxis passiert: Es gibt viele Kolleginnen und Kollegen, die Repaglinide mit Insulin off-label einsetzen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Off-label?

Dr. Karim El-Haschimi: Off-label.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann ist der Zulassungsstatus ja klar.

Dr. Thomas Kaiser: Genau darauf wollte ich hinaus. Sie benutzen jetzt das Wort „off-label“. Das ist im Grunde genommen eigentlich konträr zu dem, was Sie in der Stellungnahme schreiben.

Dr. Karim El-Haschimi: Es spiegelt nur meine klinischen Erfahrungen wider. Als ich noch nicht Angehöriger der pharmazeutischen Industrie war, habe ich von vielen Kollegen gehört, dass sie Erfahrungen mit Repaglinid mit Insulin haben, und zwar gute Erfahrungen.

PD Dr. Bernd Richter: Das mag zwar sein, aber die Praxis kann ja nicht den Zulassungsstatus definieren, was sich dann vielleicht später in Studien widerspiegelt. Mich würde interessieren, ob Sie eine Auskunft geben können – Sie sagten, dass Sie keine Juristen sind, aber Sie haben ja Kontakt zu Juristen –, was den Zulassungsstatus adäquat juristisch widerspiegelt. Ist das die Fachinformation oder etwas anderes?

Dr. Frank Ratter: Das ist die Fachinformation. Letztendlich hätte ich den Vorschlag gemacht, dass eine endgültige Klärung der Situation – natürlich ist uns bewusst, dass man das auch anders sehen kann; das ist eine Interpretationssache, weil es aus unserer Sicht so klar nicht ist – durch eine Anfrage bei der EMEA geschehen könnte, die Sie wahrscheinlich indirekt schon gemacht haben, indem Sie das BfArM kontaktiert haben. Das wäre unser Vorschlag gewesen, um das zu klären, was letztendlich der Verfasser des Textes, also die EMEA, damit meint. Das wäre das praktische Vorgehen gewesen, das wir Ihnen vorgeschlagen hätten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber wir haben das schon gemacht.

Dr. Willi Schnorpfeil: Wir haben das im Vorfeld von Juristen prüfen lassen. Die juristische Meinung findet sich in unserer Stellungnahme wieder. Insofern ist das aus der juristischen Sicht nach unserer Meinung eindeutig. Nichtsdestotrotz werden wir auch den Schritt gehen und uns direkt mit der EMEA in Verbindung setzen, um die entsprechenden Auskünfte von der Zulassungsbehörde zu bekommen. Dann hat man einen gemeinsamen Stand, auf dem man weiter diskutieren kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber erst einmal habe ich Sie so verstanden, dass Ihre Position ist, dass eine Kombination zwischen Gliniden und Insulin off-label ist.

Dr. Karim El-Haschimi: Das ist so von den Kollegen empfunden worden, die im Feld sind. Also unsere ehemaligen Kollegen, die jetzt immer noch praktizieren, finden, das ist off-label.

Dr. Beate Wieseler: Die Problematik der Kombinationspartner ist in der Tat komplex. Wir haben genau diesen Punkt unabhängig von Ihrem Projekt mit dem BfArM diskutiert und die Einschätzung des BfArM erhalten, dass in dem Moment, wo ein Kombinationspartner im Anwendungsgebiet aktiv genannt wird, die Kombinationsbehandlung auf diese Kombination beschränkt ist. Die Zulassung bezieht sich also in dem Moment, wo aktiv Kombinationspartner genannt werden, nur auf diese Kombinationspartner. Das heißt, dass die Versorgung im Regelfall mit diesen Kombinationspartnern stattfinden soll. Sie haben dann noch die Möglichkeit, dass weitere potenzielle Kombinationspartner in der Fachinformation überhaupt nicht oder als Kontraindikationen genannt sind. Diese beiden Fälle stellen

wiederum dann nicht den zulassungsgemäßen Regelfall dar. Der Arzt hat aber trotzdem in Einzelfällen noch die Möglichkeit, diese weiteren Kombinationspartner zu wählen. Für den Arzt ergibt sich dann aber eine differenzierte Begründungspflicht für diese Einzelfallentscheidung, abhängig davon, ob der Kombinationspartner als Kontraindikation genannt ist oder nicht. Wir haben also im Grunde genommen ein dreistufiges Vorgehen. Aktive Nennung des Kombinationspartners im Anwendungsgebiet beschränkt die Zulassung auf diesen Kombinationspartner und damit die Behandlung im Regelfall auf diese Kombination. Weitere Kombinationen sind im Einzelfall möglich, müssen aber dann begründet werden. Da ist wiederum zu differenzieren zwischen Kontraindikationen und nicht kontraindizierten Kombinationen. Wir beschränken uns hier in der Bewertung auf den Regelfall und bewerten deshalb die im Anwendungsgebiet genannten Kombinationen, wie das hier auch für Repaglinid der Fall ist. Hier wird also Metformin aktiv als Kombinationspartner für Repaglinid im Anwendungsgebiet genannt. Deshalb interpretieren wir zusammen mit dem BfArM diese Zulassung in der Art und Weise, wie Sie es im Berichtsplan wiederfinden.

Dr. Willi Schnorpfeil: Es ist sicherlich so, dass in der Zulassung die Kombination mit Metformin genannt wird, aber aus meiner Sicht als Kann-Regelung, nicht als ausschließliche Kombination. Das bedeutet in der Tat, dass der Regelfall sicherlich die Kombination mit Metformin ist, dass aber andere Anwendungsbereiche möglich sind. Das ist das, was wir in unserer Stellungnahme geschrieben haben.

Dr. Frank Ratter: Ich habe eine Nachfrage: Sie sehen nur die Kombination Repaglinide plus Metformin oder auch die Monotherapie?

Dr. Beate Wieseler: Auch die Monotherapie.

PD Dr. Bernd Richter: Das verstehe ich nicht. Wir haben ja unterschiedliche Probleme bei Kombinationen gesehen, insbesondere bei den Glitazonen in der Kombination mit Insulin, zwischen der FDA und EMEA. Das ging ja vor und zurück. Wenn eine Zulassungsbehörde etwas zulässt, dann muss sie einen eindeutigen Status haben, ob das als Monotherapie untersucht und erfolgt ist oder als Kombinationstherapie. Wenn ich etwas als Monotherapie zulasse, dann ist zwar vielleicht explizit enthalten, dass ich das miteinander kombinieren kann. Wenn ich es aber nicht untersucht habe, dann habe ich doch nicht eine explizite Zulassung für diese Kombination. Da muss doch erst adäquat nachgewiesen werden, dass sie für den Patienten ungefährlich ist oder ein positives Risk-Benefit-Verhältnis hat. Insofern muss doch der Zulassungsstatus eindeutig ablesbar sein.

Dr. Beate Wieseler: Wenn das missverständlich war, tut mir das leid. Der Zulassungsstatus ist in der Tat gekennzeichnet. In diesem Fall bezieht er sich auf die Monotherapie und die Kombination mit Metformin. Alles andere sind Einzelfallentscheidungen des Arztes, die ja trotzdem möglich sind, aber begründet werden müssen. Aber die Zulassung bezieht sich natürlich auf die im Anwendungsgebiet beschriebene Kombination bzw. die Monotherapie.

Henning Thole: Wann hat die Klärung mit dem BfArM stattgefunden? Sie haben gesagt, dass diese stattgefunden hat. Das Verfahren läuft seit 2005; das ist ein sehr weiter Zeithorizont.

Dr. Thomas Kaiser: Das hat im Vorfeld der Bearbeitung des Berichtsplans stattgefunden. Das genaue Datum können wir gerne in die Würdigung aufnehmen, damit das klar ist.

Henning Thole: Ich komme zu der Frage, weil über diesen Sachverhalt, dass es diese Klärung gab, also eine Form von externer Beratung, Begutachtung, im Berichtsplan nichts auftaucht. Das Dokument, der Schriftwechsel wurde nicht zitiert. Der ganze Vorgang ist also komplett weg. Für mich ist das ein Verstoß gegen Transparenzregelungen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ein Berichtsplan beschreibt das wissenschaftliche Vorgehen bei der Recherche, Bewertung, Zusammenfassung der Evidenz und nicht die einzelnen Schritte, wie bestimmte Dinge im Vorfeld im Institut bearbeitet wurden. Sonst wird das uferlos. Sie werden immer irgendetwas finden, da Sie ja mit einem böswilligen Auge darauf schauen, was nicht beschrieben ist.

Henning Thole: Ich glaube, dass an der Diskussion gerade ...

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Thole, Sie sind nicht mehr dran.

Henning Thole: Kann ich das denn schriftlich nachreichen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie können das gerne schriftlich nachreichen. Wir haben vor, alle Schritte, die zur Bewertung des Präparates führen, im Berichtsplan zu beschreiben.

Henning Thole: Dann wäre aber die BfArM-Regelung nicht relevant für die Bewertung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Doch. Sie haben gerade nicht zugehört. Herr Kaiser hat gesagt, in die Würdigung wird er das aufnehmen. Sie haben gesagt, dass Ihrerseits ein Interesse daran besteht, zu erfahren, an welchem Tag mit dem BfArM darüber gesprochen wurde. Herr Kaiser hat Ihnen doch gerade zugesichert, dass er das in die Würdigung aufnehmen wird. Warum sind Sie damit nicht zufrieden?

Dr. Karim El-Haschimi: Ich fand es nicht korrekt, wie Sie Herrn Thole behandelt haben, indem Sie sagen, er sei nicht mehr dran.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir müssen uns darauf beschränken, inhaltliche Aspekte unserer Berichtspläne und Vorberichte zu diskutieren.

Henning Thole: Das können Sie aber erst wissen, wenn ich es gesagt habe.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Genau. Jetzt haben Sie es gesagt.

Dr. Willi Schnorpfeil: Ein Vorschlag zur Güte: Können Sie uns denn die Stellungnahme des BfArM zur Verfügung stellen?

Dr. Thomas Kaiser: Wir haben vom BfArM keine Zusage, dass wir das machen können. Aber wir werden den Wortlaut wiedergeben. Wir werden also den Wortlaut der Antwort des BfArM wiedergeben, ähnlich wie wir ja auch die Daten aus Ihren Studienberichten wiedergeben und nicht die Studienberichte veröffentlichen, und auch das Datum, sodass Sie wissen, wann die Anfrage erfolgt ist und wie konkret die Antwort des BfArM war. Das werden wir tun. Den Inhalt werden Sie also so wiedergegeben bekommen.

Dr. Karim El-Haschimi: Und wer das vom BfArM zu verantworten hat.

Dr. Thomas Kaiser: Nein, in die internen Dinge des BfArM werden wir nicht eingreifen. Es ist Ihnen ja unbenommen, selber eine Anfrage zu stellen. Möglicherweise zeigen sich ja – das weiß ich nicht – Diskrepanzen zwischen verschiedenen Organisationen. Für uns ist diese Sachlage ebenfalls komplex. Genau aus diesem Grunde haben wir uns nicht darauf beschränkt, alleine die Fachinformation zu lesen und uns zu überlegen, was wir daraus machen, sondern an die zuständige Bundesoberbehörde zu gehen und den uns benannten Ansprechpartner zu fragen, ob die Interpretation des Textes in der Fachinformation in diese Richtung oder in die andere Richtung richtig ist. Die Antwort ist eindeutig gewesen. Wie angekündigt und von Herrn Thole gewünscht, werden wir das in der Würdigung so darstellen. Aber Ihnen ist unbenommen, diese Anfragen selber zu stellen. Das werden Sie sicherlich auch tun. Das bietet sich ja an.

Dr. Steffen Wahler: Wir gucken nicht mit einem böswilligen Auge darauf. Ich bin katholisch und glaube an das Gute im Menschen, auch bei Ihnen. Von daher gucken wir mit zwei freundlichen Augen, aber wachsamen Augen darauf.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Mir geht es sehr darum – das ist ja auch in Ihrem Sinne, da Sie ja die Beratungen mit dem Institut ausweiten wollen –, dass wir hier eine sachliche und auf das Ziel fokussierte Diskussion führen. Deswegen möchte ich gerne hier alles unterbinden, was nicht sachdienlich ist und was einer konstruktiven wissenschaftlichen Diskussion nicht entgegenkommt. Das war der Hintergrund.

Dr. Steffen Wahler: Aber wir sind nicht böswillig.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nach meiner Auffassung sind Sie das in einigen Stellungnahmen und einigen Beiträgen in unseren Erörterungen gewesen. Das ist meine Auffassung.

Gibt es weitere Unklarheiten zu diesem Tagesordnungspunkt, Frau Potthast?

Dr. Regine Potthast: Wir haben noch eine Frage an die Firma Novartis. Sie haben zwar in Ihrer Stellungnahme nichts über den Zulassungsstatus hinsichtlich der Kombinationspartner

von Nateglinid geschrieben. Uns würde aber trotzdem interessieren, wie Sie diesen Zulassungsstatus hinsichtlich weiterer Kombinationspartner für Ihr Präparat sehen.

Dr. Claudia Abletshauser: Es gibt durchaus, was die Fachinformation anbelangt, einen Unterschied zwischen dem Wortlaut hinsichtlich Nateglinid und Repaglinid. Wir haben natürlich auch bei Nateglinid Studien gemacht zur Kombinierbarkeit mit anderen oralen Antidiabetika oder auch mit Insulin, die aber letztlich nicht in den Zulassungsstatus eingeflossen sind. Nach unserer Interpretation ist unsere Aussage zur Indikation hinsichtlich der Kombination mit Metformin dahingehend klar, was die Indikationen und damit den Haupteinsatz des Produkts betrifft. Natürlich bestehen Erfahrungen und gibt es klinische Daten zur Möglichkeit, auch mit anderen Kombinationspartnern das Produkt zu kombinieren, was sicher für einzelne Patienten ein Nutzen ist, die die Gelegenheit dazu haben.

Dr. Thomas Kaiser: Konkrete Nachfrage: Habe ich es richtig verstanden, dass Sie den bestimmungsgemäßen Gebrauch, wie in der Fachinformation beschrieben, nur in Kombination mit Metformin sehen, unabhängig davon, welche Erfahrungen oder Studiendaten vorliegen?

Dr. Claudia Abletshauser: Letztlich ja.

PD Dr. Bernd Richter: Ich habe eine Frage an beide Firmenvertreter. Warum machen Sie denn Studien, die nicht in den Zulassungsstatus einfließen? Würde nicht eine ethische Verpflichtung bestehen, den entsprechenden Behörden alle Studien, die Sie am Patienten gemacht haben, im entsprechenden Kollektiv vorzulegen?

Dr. Karim El-Haschimi: Es ist ja so, dass bei einem Präparat, wenn es für alle zugänglich ist, Wissenschaftler und Ärzte eine wissenschaftliche Studie machen ohne das Zutun der einzelnen Firmen. Von unserer Firma aus gesteuert ist meines Wissens nichts, was nicht innerhalb des Zulassungslabells war.

PD Dr. Bernd Richter: Das hängt ja von dem Zeitpunkt ab, ob man etwas vor oder nach der Zulassung macht. Wenn Sie als Firma von wissenschaftlichen Untersuchungen Kenntnis haben, die vor deren Zulassungsstatus ablaufen – das kann ja nur unter dem Sponsoring der Firma laufen; sonst geht es ja nicht –, dann müsste es doch in den Zulassungsstatus mit einfließen, zumindest den Behörden vorgelegt werden. Oder nicht?

Dr. Karim El-Haschimi: Zur Zulassung wurden den Behörden alle Studien, die zur Verfügung waren, vorgelegt.

Dr. Claudia Abletshauser: Es hat ja auch damit zu tun, ob es aus Sicht der Behörde ausreichend ist, was an Studienmaterial vorgelegt wird, um eine Indikation zusätzlich zu beantragen. Es ist nicht so, dass Studien zurückgehalten oder aufgrund nicht vorhersehbarer Zulassungsgenehmigungen nicht abgegeben werden. Das ist ja nicht der Fall. Aber es gibt

immer gewisse Ermessensbereiche. Das sieht man auch schon an dem unterschiedlichen Zulassungsstatus des Produkts bei Nateglinide. Wir haben ja auch Studien im Bereich der Monotherapie gemacht. Es ist ja nicht so, dass es bei Nateglinide dadurch, dass es in Deutschland nur für die Kombination mit Metformin primär zugelassen ist, keine Studien in der Monotherapie gibt. Die FDA in den USA hat das Produkt ja auch für die Monotherapie zugelassen. Das wäre ein ähnliches Beispiel dafür. Da ist ein Ermessensbereich innerhalb der Behörden, was ausreichend ist für eine bestimmte Indikation. Das sieht man hier ganz klar.

Dr. Frank Ratter: Ich möchte auf Ihre Frage eingehen. Novo Nordisk Kopenhagen hat letztendlich fast alle möglichen Kombinationspartner getestet. Acarbose, Glitazone wurden getestet, beide Medikamente. Es wurde der Vergleich mit Nateglinide angestellt. Es gibt Insulinvergleiche. Aber nicht jede Kombination mag sinnvoll sein, aus vielleicht länderspezifischen Aspekten heraus betrachtet, explizit ins Label Eingang zu finden. Die gesamte Evidenz, die zu den verschiedenen Kombinationen besteht, ist in englischsprachigen Journals publiziert worden und steht letztendlich der Allgemeinheit zur Verfügung. Es gibt wahrscheinlich bestimmte Überlegungen. Da kann ich auch nur spekulieren, warum Kopenhagen das so gemacht hat oder eben nicht gemacht hat. Das müsste man im Einzelnen klären, warum zum Beispiel keine explizite Indikation zum Einsatz von Repaglinide mit Acarbose besteht, obwohl es diese Studie gibt.

PD Dr. Bernd Richter: Ich verstehe das alles, aber es ist schade, dass man es sozusagen dem Markt überlässt, wenn es nicht eine eindeutige Zulassung für diese jeweiligen Sachen gibt, Kombinationspartner, das quasi auszuprobieren, obwohl der wissenschaftliche Stand dafür da ist. Es wäre Ihnen ja unbenommen, das auch in die Fachinformation aufzunehmen, also eine adäquate Widerspiegelung des gegenwärtigen Studienstandes darzustellen. Das würde doch eine erhebliche Therapiesicherheit bei den Verordnenden induzieren. Das wäre doch auch in Ihrem Sinne ganz praktisch.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir haben noch eine Frage an den VFA, Frau Potthast.

Dr. Regine Potthast: Sie geben in Ihrer Stellungnahme an, dass die Inhalte der Fachinformationen in dem vorläufigen Berichtsplan selektiv und unvollständig berichtet werden. Da würden wir gerne von Ihnen wissen, welche Punkte dieses Ihrer Meinung nach sind, also Punkte, die für die Nutzenbewertung wichtig sind.

Henning Thole: Das bezieht sich auf den eingangs diskutierten Punkt. Ich denke, es ist eine Frage, dass man die Inhalte der Fachinformation, die den Stand des Einsatzes des Medikamentes zweifelsfrei wiedergeben, so darstellt, wie sie in der Fachinformation ausformuliert sind. Aus meiner Sicht werden unter „4.1.1“ Ausschlusskriterien, Negativpunkte genannt, die man da eigentlich nicht, wenn Sie auf den Zulassungsstatus rekurren, bringen sollte. Das ist der Punkt, den wir angebracht haben. Das führt auf die Diskussion zurück, die wir eingangs geführt haben, dass man eben die gesamte Darstellung in

dem Berichtsplan anders machen könnte und dass die einfach unvollständig ist. In der Fachinformation stehen andere Dinge drin als das, was wir hier wiederfinden.

Dr. Thomas Kaiser: Das habe ich jetzt nicht ganz verstanden. Warum, sagen Sie, gehört in den Abschnitt 4.1.1 nicht die Einschränkung der Population? Der Abschnitt 4.1.1 beschreibt ja die Population, die in den Studien abgebildet sein muss, damit wir diese Studien einschließen können, also technische Kriterien für die Studienpopulation, die sich durch den bestimmungsgemäßen Gebrauch ergibt. Ein Kriterium des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ist zum Beispiel die untersuchte Population, beschrieben im Abschnitt 4.1.1. Was ist Ihre Begründung dafür, warum dort Einschränkungen nicht genannt werden sollen?

Henning Thole: Wir hatten bereits vorhin die Diskussion. Man kann das Ganze positiv ausformulieren. Da hatten wir diskutiert, dass die Fachinformation mehr Punkte bringt, die möglich sind, als das, was sich hier an Negativpunkten befindet.

Dr. Thomas Kaiser: Das ist ein Missverständnis. Wir haben ja eben nicht diskutiert, man sollte dort keine Einschränkungen nennen – das hat ja niemand gesagt –, sondern es ist erwähnt worden, es wäre sinnvoll, darauf hinzuweisen, dass bestimmte Populationen auch mit diesem Medikament behandelt werden können.

PD Dr. Bernd Richter: Herr Thole, ich verstehe nicht, warum das nicht verständlich ist. Hier ist doch der größte gemeinsame Nenner drin. Es sind erst einmal alle Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, außer ..., jetzt gibt es zwei Einschränkungen. Das beinhaltet doch Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Deswegen muss man sie da explizit nennen, wenn ich sowieso den größten gemeinsamen Nenner da angebe.

Henning Thole: Wir hatten die Diskussion vorhin schon. Wir hatten vorhin gesagt, dass man es so oder so herum darstellen kann. Sie haben den Weg gewählt, dass Sie sagen, wir betrachten an einer Stelle alles außer usw. Man kann auch schreiben, wir betrachten das, was in der Fachinformation steht, und bilden das 1:1 ab. Wir hatten die Frage vorhin schon. Ich denke, die ist auch schon beantwortet. Das ist das, was dazu zu sagen war.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sind die Fragen beantwortet, Frau Potthast?

Dr. Regine Potthast: Ja.

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

Tagesordnungspunkt 3:

Nachweisführung der Übertragbarkeit

Das ist ein schwieriges Thema in allen Berichten. Was wollen wir da wissen?

Dr. Regine Potthast: Die Frage richtet sich an die Firma Novartis. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass in dem Berichtsplan keine weiteren Methoden angegeben sind, die wir zur Nachweisführung der Übertragbarkeit heranziehen. Da würden wir von Ihnen gerne wissen, welche Aspekte in dem beschriebenen Verfahren für Sie unklar geblieben sind.

Dr. Claudia Abletshauser: Aus unserer Sicht ist es ein schwieriges Gebiet, nämlich die Übertragbarkeit an sich und dazu auch Methoden im Vorfeld zu benennen, zu evaluieren und anzuwenden. Aber dennoch muss es hinsichtlich der Evidenz, die zu einem Medikament vorliegt, möglich sein, das Spektrum der Studien, die man hier einbezieht, möglichst breit zu wählen, sodass dies letztlich nicht nur auf diese Indikation, die gerade in diesem Land vorliegt, beschränkt ist, weil es sicherlich – da kann man sehr tief in eine wissenschaftliche Diskussion einsteigen; wir würden es heute nicht mehr schaffen, da fertig zu werden – in weiten Bereichen eine Ermessenssache ist, inwieweit diese Übertragbarkeit gegeben ist und inwieweit man Übertragbarkeit von klinischen Daten auf eine etwas beschränktere Population vornehmen kann. Ich sage jetzt nur das Beispiel Nateglinide. Dort ist die Indikation Monotherapie in anderen Ländern unter anderem durch die FDA zugelassen. Demzufolge stehen hier sehr viele klinische Studien und klinische Daten, die das Produkt stützen, zur Verfügung. Diese würden letztlich bei einer reinen Beschränkung, jetzt in unserem Fall dann wie die Zulassung in Deutschland ist – in der Kombinationstherapie mit Metformin –, praktisch vollkommen ausgeblendet werden und würden das Produkt dann auch nicht in entsprechender Weise würdigen. Wenn man es ganz streng sehen würde, würde zum Beispiel durch Ihre Definition eine Studie, die mit einer initialen Kombination startet und die Patienten untersucht, also durchaus Kombination Metformin und Nateglinid, wie sie auch vorgeschrieben ist, aber eben nicht bei Patienten, die im Vorfeld durch Metformin nicht ausreichend behandelt worden sind, sondern zum Beispiel mit Initialkombination behandelt wurden, auch ausgeschlossen werden, obwohl es für diese Patienten und diese Kombination, wie es in der Zulassung steht, zutrifft, was wir letztlich an Daten generieren würden, bis hin zur Endpunktstudie, was natürlich sehr unschön wäre. Das wäre natürlich eine massive Einschränkung der Beurteilung und des Datenmaterials zu dem Produkt, das vorhanden ist.

Wenn man noch ein bisschen weitergeht, schauen wir auch ein bisschen auf die Endpunktstudie, die wir mit unserem Produkt schon seit ein paar Jahren im Bereich der Patienten mit Prädiabetes durchführen. Was sicher auch begründeterweise zur Diskussion steht, ist, inwiefern man diese Daten, die hier generiert werden, auf die Indikation Typ-2-Diabetes übertragen kann. Wenn hier nach evidence based medicine Endpunktdaten erhoben werden, ist es natürlich für die Bewertung des Produktes nicht angemessen, wenn man diese Studie komplett ausblenden würde. Wir müssen ja auch sehen, dass sich die Definitionen ändern. Was vor zehn Jahren noch ein Prädiabetes war, das ist inzwischen ein Diabetiker nach der Nüchtern glukose. Auch die Guidelines ändern sich, die Kriterien für die Definition, was ist ein Typ-2-Diabetiker. In den Studien, die vor zehn, 15 Jahren durchgeführt worden sind, sind ja auch keine Patienten mit einer Nüchtern glukose ab 126 eingeschlossen worden, sondern ab 140. Die mussten auch keine Studien mehr nachholen. Die vorliegenden Daten hat

man übertragen und gesagt, die haben diese Indikation, auch wenn sich die Definition inzwischen verschoben hat. Genauso muss man den Bereich Impaired glucose tolerance/Impaired fasting glucose sehen, diese Prädiabetespopulation, für die ja durchaus die Grundlagen an sich dargelegt sind, dass es sich um eine Hochrisikopopulation handelt, die ein ähnlich hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hat wie ein Typ-2-Diabetiker. Demzufolge wäre die Ausblendung derartiger Daten aus unserer Sicht für das Produkt nicht angemessen.

Dr. Thomas Kaiser: Das hat ein paar Aspekte. Zunächst möchte ich das ansprechen, was Sie zu Beginn gesagt haben, das Präparat ist in anderen Ländern auch in anderen Indikationen zugelassen. Das ist für uns nur von untergeordneter Relevanz. Wir haben auf Basis der hier gültigen Fachinformation zu bewerten. Wir haben auch kein Mandat, außerhalb des hier gültigen Zulassungsstatus zu bewerten. Das heißt, nur weil es zum Beispiel in den USA für die Monotherapie zugelassen ist, bedeutet das nicht, dass wir hier die Monotherapie bewerten sollen, sondern wir müssen uns auf den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus beschränken. Die Frage, die sich ergibt, ist, ob solche Studien eine Aussage über das, was in der hier gültigen Fachinformation beschrieben ist, liefern können. Also: Können Studien in der Monotherapie eine gültige Aussage zur Behandlung in der Kombinationstherapie treffen?

Dr. Claudia Abletshauer: Genau, was die Übertragbarkeit betreffen würde.

Dr. Thomas Kaiser: Das ist genau das Thema. Das sollte man nicht daran festmachen, ob es irgendwo anders eine solche Zulassung gibt, sondern ausschließlich daran, ob solche Studien, die nicht in dieser Kombination gelaufen sind, etwas über diese Kombination sagen können. Man könnte auch den Weg gehen und sagen, alles, was nicht in dieser Kombination durchgeführt worden ist, ist schlicht und einfach nicht einzubeziehen, weil wir uns alleine auf diese Fachinformation beziehen müssen.

Die Schilderung sowohl in den Methoden allgemein als auch hier konkret bei den Gliniden zur Übertragbarkeit eröffnet eigentlich den Weg zu sagen, wenn es begründet nachgewiesen werden kann, dass sich diese Daten tatsächlich so, wie sie sind, auch unmittelbar auf diese andere Kombination übertragen lassen, dann macht es Sinn, sie einzubeziehen. Aber wenn man diesen Nachweis nicht führen kann, dann macht es keinen Sinn, sie einzubeziehen, weil es sowohl in die eine Richtung als auch in die andere Richtung, positiv für das Präparat, negativ für das Präparat, eine Falschaussage liefern kann. Denn natürlich kann man dann nicht an der Kombination stehen bleiben, sondern man kann sagen: Wir nehmen auch alle Studien, die bei Patienten durchgeführt worden sind, bei denen das Präparat eigentlich kontraindiziert ist. Da werden Sie natürlich ein ganz anderes Nutzen-Risiko-Verhältnis bekommen. Aber solche Studien können natürlich nicht dazu führen, dass man generell zu einem solchen Präparat sagt, es besteht ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Denn nicht umsonst ist es ja für diese Patientengruppe kontraindiziert worden.

Das, was dort beschrieben ist, soll also den Weg eröffnen, solche Studien theoretisch einbeziehen zu können. Es muss aber der Nachweis geführt werden – das ist dort geschildert – , dass die dort gefundenen Effektschätzer sich auch so auf den tatsächlichen bestimmungsgemäßen Gebrauch übertragen lassen. Was ist bei diesem Weg aus Ihrer Sicht unklar?

Dr. Claudia Abletshauer: Aus unserer Sicht wurde bisher ein bisschen zu nebulös die Methodik, die anzuwenden wäre, um diesen Nachweis der Übertragbarkeit zu führen, dargestellt, also in nicht ausreichender Sicherheit, sodass man ein bisschen allein gelassen ist, wie Sie sich vorstellen, wie man die Übertragbarkeit dieser Daten von der Methodik her nachweist. Wenn man diesen Abschnitt zur Übertragbarkeit der Daten liest, dann erscheint es einem in diese Richtung. Es ist ein bisschen so, dass man nicht eine entsprechende Sicherheit in der Vorgehensweise erhält.

Dr. Thomas Kaiser: Das Wort „nebulös“ ist mir ein bisschen zu nebulös. An welcher konkreten Stelle fehlt Ihnen etwas?

Dr. Claudia Abletshauer: Die Methoden an sich. Auf Seite 10 im Berichtsplan steht:

„Die Gleichwertigkeit der Effekte ist mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen.“

Das ist schwer. Für „nicht übertragbar“ haben Sie dann ein paar Beispiele angegeben. Das Thema der Kontraindikationen natürlich, Kombinationen mit anderen Wirkstoffen, andere Altersgruppen. Und dann der Absatz „unklar übertragbar“, wenn der Nachweis der Übertragbarkeit fehlt. Wir hätten uns da klarere Angaben zur Übertragbarkeit von Daten spezifisch auf den Bereich Typ-2-Diabetes, Prädiabetes, Monotherapie, Kombitherapie und ein bisschen genaueres Eingehen auf diesen Punkt gewünscht, um die Nachweisführung im Einzelfall ein bisschen konkreter durchführen zu können. Auch das Thema der Initialkombination ist hier zum Beispiel im Fokus. Nach unserem Verständnis würden zum Beispiel Studien, die diese Kombination mit Metformin, wie sie unsere Zulassung beschreibt, letztlich als First-Line-Kombination, als Initialkombination, untersucht haben, komplett ausgeblendet und die Übertragbarkeit zum Beispiel nicht gegeben sein. Wenn Sie mir das Gegenteil versichern, dann würde ich mich darüber freuen. Aber so haben wir es verstanden.

PD Dr. Bernd Richter: Zum Teil verstehe ich Ihre Unsicherheit sehr gut. Ich glaube, das liegt an dem Begriff der Übertragbarkeit. Ich würde dem Institut empfehlen, den Begriff vollkommen zu streichen und von „zusätzlichen Informationen“ oder was auch immer zu sprechen, wenn wir einmal immanent in der Medikamentengruppe als solche, in der Substanzgruppe bleiben. Angenommen, wir haben eine Monotherapie, haben Erkenntnisse und wollen die auf die Kombinationstherapie übertragen. Das ist prinzipiell unmöglich, weil ein Negativeffekt, den ich in so einer Monotherapie sehen würde und in der Kombinationstherapie vielleicht nicht, würde dem jeweiligen anderen Partner angelastet

werden, und für den Positiveffekt hätte ich ebenfalls keinen sicheren Hinweis. Das heißt immanent. Wenn ich aus dieser Gruppe herausgehe, also eine wirkliche Übertragbarkeit zum Beispiel bei patientenrelevanten Endpunkten hätte, dann müsste ich mit Metformin bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern vergleichen, weil ich dann, angenommen ich hätte eine Monotherapie, sagen könnte, da habe ich wenigstens eine starke Evidenz für wichtige Outcomeparameter. Ich glaube, es liegt letztlich an dem Terminus „Übertragbarkeit“, über den man sich nie wird einigen können. Was man hier doch anstrebt, ist, dass man zusätzliche Informationen nicht fallen lassen möchte und in einer gewissen Art und Weise würdigen möchte, über die man sich im Vorbericht auseinandersetzen kann. Aber wenn ich schon im Vorfeld von Übertragbarkeit alle Kriterien, die sowieso nicht dicht sein können ... Da können Sie Kriterien nennen, wie Sie wollen, die werden immer angreifbar sein. Ich würde diesen Terminus fallen lassen, die Informationen würdigen und anschließend im Vorbericht diskutieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Unser Ziel ist natürlich nicht nur, das zu diskutieren, sondern eine solche indirekte Evidenz auch für den Nutznachweis zu verwenden, also nicht nur zu sagen, es ist auch da, sondern das direkt auch für einen Vorteil oder Nachteil des Medikamentes zu nutzen. Das ist ja eine sehr puristische Herangehensweise, die sicherlich die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler in der Aussage reduziert, aber gegebenenfalls auch zu einer Einschränkung des Gesichtsfelds führen kann.

PD Dr. Bernd Richter: Wenn es in die Nutzenbewertung einfließen soll und ich hätte Erkenntnisse von einer Studie außerhalb des Indikationsbereichs, Zulassungsstatus, und angenommen, da hätte ich jetzt eine schwere unerwünschte Wirkung und ich würde das in die Nutzenbewertung einfließen lassen, dann würde doch sofort Protest kommen, dass das außerhalb des Zulassungsstatus und damit eigentlich gar nicht relevant ist. Ebenso müsste es für eine positive Wirkung gehen, bloß weil ich dann vielleicht meinen eigenen euphemistischen Drang hätte, dass ich sage, das wirkt doch positiv. Wissenschaftlich gesehen ist das oft genauso auf hölzernen Beinen wie ein Negativeffekt, weil ich ihn halt nicht eindeutig zuordnen kann. Deswegen ist mir unklar, wie man das letztendlich in die Nutzenbewertung eindeutig ... Hypothetisch geht das schon.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Und jetzt?

PD Dr. Bernd Richter: Wie gesagt, ich würde es als interessante Zugabe sehen, damit man den wissenschaftlich adäquaten Stand widerspiegelt, aber ich würde es nicht direkt als Übertragbarkeit laufen lassen. Das ist mein Empfinden. Das kann ich ja nicht entscheiden, aber ich finde es problematisch.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Letztlich übertragen wir ja immer. Es werden ja immer Studienergebnisse übertragen. Nehmen wir an, es gibt eine Studie, die mit Humaninsulin das kombiniert: Ist das auch übertragbar auf die Kombinationen mit Insulinanaloga?

PD Dr. Bernd Richter: Nein.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich glaube, dann würde man fragen, warum nicht. Es ist die Frage, wo die Beweislast liegt. Oder die Studie ist durchgeführt worden bei Patienten mit einem Aufnahmekriterium von über 140 Nüchternblutzucker oder bei Patienten in den Vereinigten Staaten, wo nach der ADA eine andere Definition des Diabetes gilt als in Europa. Trotzdem übertragen wir diese Ergebnisse auf unser Land.

PD Dr. Bernd Richter: Das eine ist eine andere Indikationsgruppe. Darüber kann man sich trefflich streiten. Wenn ich das noch weiter herunterfahre, dann sind wir ja bald alle Diabetiker. Dann kann man alles sozusagen nehmen. Das ist vielleicht o. k. Aber das andere sind pharmakologisch unterschiedliche Kombinationspartner, von deren individuellen Eigenschaften und den Interaktionen ich nicht ohne Weiteres auf andere Reaktionspartner schließen kann. Das ist einfach wissenschaftlich problematisch, egal in welche Richtung man geht.

Dr. Thomas Kaiser: Zunächst zum Begriff der Übertragbarkeit: Den haben wir weder in der Tagesordnung noch zu Beginn in der Diskussion geändert, um das bei diesem komplexen Thema nicht noch mehr zu verwirren. Für uns intern haben wir den schon in „Anwendbarkeit“ geändert. Das wird in den neuen Methoden auch als „Anwendbarkeit“ bezeichnet werden, genau aus diesem Aspekt, der gerade genannt wurde.

Was in dem Berichtsplan dargestellt werden kann, ist, dass die Studien, die ausschließlich deswegen nicht in die Nutzenbewertung einfließen, weil der Zulassungsstatus so konkret nicht erfüllt ist. Diese Studien stellen wir separat dar. Sie werden nicht in einem Umfang bewertet und gewürdigt wie die Studien, die sich tatsächlich auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch beziehen, die also unmittelbar in die Nutzenbewertung einfließen. Aber sie gehen nicht verloren, sondern werden tabellarisch dargestellt, auch um dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Information zu geben, hier gibt es noch etwas im Umfeld. Da ist das und das untersucht worden. Letztlich kann er diese Informationen dann, wenn er das will, in seine Entscheidung einfließen lassen. Diese werden also gesondert dargestellt.

Die Problematik mit der Übertragbarkeit bzw. Anwendbarkeit sollte dann einen Weg eröffnen, wenn es nachgewiesen ist, dass man sie tatsächlich anwenden kann. Ich verstehe die Problematik. Ich bin mir nicht sicher, ob man in eine solche Situation überhaupt kommen wird, dass man tatsächlich nachweisen kann, dass etwas sowohl von positiven als auch negativen Aspekten mehr oder weniger zu 100 % anwendbar ist. Aber es soll den Weg eröffnen, dass das zumindest theoretisch möglich ist, dass man also eine solche Evidenz in die Nutzenbewertung einfließen lässt.

Dr. Claudia Abletshauser: Das ist natürlich in solch einem Bereich wie speziell bei uns bei Nateglinide äußerst wichtig, da ja das postprandiale therapeutische Prinzip an sich ja idealerweise an einer Population wie wir sie in der Navigatorstudie mit Impaired glucose

tolerance am besten nachgewiesen und die Wirksamkeit am besten dokumentiert werden kann. Es ist klar, es wird immer schwieriger, Endpunktstudien durchzuführen, und zwar aus ethischer Sicht, aus der klinischen guten Versorgung der Patienten heraus. Demzufolge ringt man letztlich nach einer optimalen Patientenpopulation, um diesen Nutzen des Produkts in adäquater Weise darstellen zu können. Das ist ja auch ein Aspekt, der beide Seiten betrifft, nämlich wo habe ich eine Chance, innerhalb einer vernünftigen Zeit diesen Nutzen im Endpunkt nachzuweisen. Das ist ja durch die inzwischen gute klinische Versorgung der Patienten gar nicht mehr so leicht. Wir wollen ja aus beider Sicht, weder aus der Industriesicht noch aus der Sicht der Krankenkassen usw., nicht 20 Jahre warten, bis eine Studie zu Ende ist. Das nützt ja auch keinem, wenn man das wirklich ganz hart verfolgen und sagen würde, jetzt ganz exakt in dieser Indikation, obwohl wir wissen, dass bei diesen Patienten kaum Ereignisse auftreten, wir warten dann halt eben 20 Jahre und vergleichen uns gegenüber einer anderen Substanz. Damit ist ja keinem geholfen.

Dr. Thomas Kaiser: Wobei ich das Argument in dem Fall nicht so ganz nachvollziehen kann, weil das Risiko für die kardiovaskulären Ereignisse bei den Patienten mit manifestem Diabetes doch höher ist als bei denen mit gestörter Glukosetoleranz.

Dr. Claudia Abletshauser: Absolut gesehen. Das ist richtig.

Dr. Thomas Kaiser: Damit wird es einfacher, das nachzuweisen.

Dr. Claudia Abletshauser: Wenn man rein puristisch in dieser Indikation eine Studie machen würde im Vergleich ... Sie können ja nicht gegen Placebo eine entsprechende Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetikern machen gegenüber einer anderen Therapie.

Dr. Thomas Kaiser: Das verstehe ich nicht. Es gibt ja inzwischen einige placebokontrollierte Endpunktstudien von einigen oralen Antidiabetika.

Dr. Claudia Abletshauser: Das ist ein ethisches Problem. Es wird in einzelnen Ländern unterschiedlich gesehen, inwiefern man es überhaupt noch von dieser Perspektive her realisieren kann.

Dr. Thomas Kaiser: Wir diskutieren gerade über einen anderen Punkt, also welche Studien sind möglich, machbar. Die Frage, von der wir ausgegangen sind, war ja, ob wir solche Daten – darauf müssen wir uns beschränken – auf das, was in der Fachinformation steht, übertragen können. Können wir das darauf anwenden? Das ist ja unsere Frage. Diesen Nachweis muss man erbringen, dass man das machen kann, weil man sonst das Präparat falsch positiv oder falsch negativ einschätzen kann. Das ist das Problem.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist ein Arbeitsgebiet des Institutes, worüber wir uns große Gedanken machen, was wir auch mit unseren externen Sachverständigen und auch mit unserem wissenschaftlichen Beirat diskutieren. Es ist ein schwieriges Gebiet der

Übertragbarkeit oder der Anwendbarkeit. Wir werden uns dazu in den überarbeiteten Methoden 3.0 weiter äußern, spezifischer äußern. Ich bin aber sicher, dass damit die Diskussion nicht abgeschlossen ist, weil es dafür weltweit kein Rezept gibt. Wenn irgendjemand ein Rezept hätte und dies zuverlässig wäre, dann würden wir es ja übernehmen. Wahrscheinlich kommen wir nicht anders aus diesem Dilemma heraus, als dass wir uns diese Frage immer wieder spezifisch bei jeder einzelnen Fragestellung neu stellen. Dabei muss man, glaube ich, beides berücksichtigen, nämlich dass man keinen Fehler macht und dass man bestimmte Betrachtungsmöglichkeiten nicht außer Acht lässt, um vollständig und richtig zu sein. In diesem Fall gibt es Widersprüche zwischen diesen beiden Ansprüchen.

Damit sind wir am Ende der Erörterung. Ich denke, dass wir wahrscheinlich noch in diesem Jahr mit einer abschließenden Fassung des Berichtsplans fertig werden, die anschließend einschließlich der Würdigung entsprechend publiziert wird. Dann werden wir im nächsten Jahr den Vorbericht erarbeiten. Wahrscheinlich werden wir uns hier zur Diskussion des diesbezüglichen Vorberichts in ähnlicher Besetzung wiedersehen.

Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie sich sowohl schriftlich als auch mündlich an der Verbesserung unseres Produktes beteiligt haben, und wünsche Ihnen eine gute Heimreise.