

Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag A05-05A
Version 1.0
Stand: 15.09.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-05A

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 16.06.2008 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1 vom 05.06.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.07.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 11 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 19.08.2008 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

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

3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

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

3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

| Organisation / Institution / Firma | Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|---|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Deutsche Diabetes Gesellschaft Pharmakotherapieausschuss | Joost, Hans-Georg, Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | ja | ja | nein | nein |
| Deutsche Diabetes Gesellschaft Pharmakotherapieausschuss | Kerner, Wolfgang, Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Deutsche Diabetes Gesellschaft Pharmakotherapieausschuss | Klein, Harald, Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | ja | ja | nein | nein |
| Deutsche Diabetes Gesellschaft Pharmakotherapieausschuss | Matthaei, Stephan, Prof. Dr. | nein | nein | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Deutscher Diabetiker Bund e. V. | von Lilienfeld-Toal, Hermann, Prof. Dr. | nein | nein | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Deutscher Diabetiker Bund e. V. | Möhler, Dieter | nein |

| Organisation / Institution / Firma | Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|--|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH | Rett, Kristian, Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Banik, Norbert, Dr. Dr. | ja | ja | nein | nein | ja | ja | ja | nein |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Löbner, Kristian, Dr. | ja | ja | nein | nein | nein | ja | ja | nein |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Lützelberger, Uwe | ja | ja | nein | nein | ja | ja | nein | nein |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Pfeil, Thomas | ja | ja | nein | nein | ja | nein | ja | nein |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Seidel, Daniela, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja | nein | nein |
| Takeda Pharma GmbH | Fuchs, Winfried, Dr. Dr. | ja | nein |
| Takeda Pharma GmbH | Hambrügge, Maria, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | ja | nein |
| Takeda Pharma GmbH | Hübner, Reinhold, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | ja | nein |
| Takeda Pharma GmbH | Kiel, Gerhard, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | ja | nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. | Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr. | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. | Rössel, Antje | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. | Thole, Henning | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein | ja |

| Organisation / Institution / Firma | Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|--|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. | Wahler, Steffen, Dr. | ja | nein |

3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Erdmann, Erland, Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Forst, Thomas, Prof. Dr. | ja | ja | nein | ja | nein | nein | nein | nein |
| Hanefeld, Markolf, Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Seufert, Jochen, Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |

3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Richter, Bernd, Priv.-Doz. Dr. | nein |
| Sauerland, Stefan, Dr. | 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.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

| Name | Organisation / Institution / Firma |
|--------------------------------|---|
| Banik, Norbert, Dr. | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG |
| Erdmann, Erland, Prof. Dr. | privat |
| Forst, Thomas, Prof. Dr. | privat |
| Gehrmann, Ulrich | IQWiG |
| Hambrügge, Maria, Dr. | Takeda Pharma GmbH |
| Hanefeld, Markolf, Prof. Dr. | privat |
| Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr. | Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. |
| Hübner, Reinhold, Dr. | Takeda Pharma GmbH |
| Jost, Marco, Dr. | IQWiG |
| Kaiser, Thomas, Dr. | IQWiG |
| Kiel, Gerhard, Dr. | Takeda Pharma GmbH |
| Kölsch, Heike, Priv.-Doz. Dr. | IQWiG |
| Löbner, Kristian, Dr. | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG |
| Matthaei, Stephan, Prof. Dr. | Deutsche Diabetes Gesellschaft Pharmakotherapieausschuss |
| Möhler, Dieter | Deutscher Diabetiker Bund e. V. |
| Pfeil, Thomas | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG |
| Rett, Kristian, Prof. Dr. | Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH |
| Richter, Bernd, Priv.-Doz. Dr. | Externer Sachverständiger |
| Rörtgen, Thilo | Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW |
| Rössel, Antje | Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. |
| Sauerland, Stefan, Dr. | externer Reviewer |
| Sawicki, Peter T., Prof. Dr. | IQWiG |
| Wieseler, Beate, Dr. | IQWiG |

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Moderator Peter T. Sawicki: Guten Morgen, meine Damen und Herren! Ich begrüße Sie zur Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-05A „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“.

Vorweg ein paar Worte zum Ablauf: Ich weise Sie darauf hin, dass diese Erörterung elektronisch und stenografisch aufgezeichnet wird. Das geht mit unserem Ziel einher, dass wir zusammen mit dem Abschlussbericht ein Wortprotokoll von dieser Erörterung publizieren werden, in dem alles festgehalten wird, was Sie hier sagen. Das hat zwei unmittelbare Implikationen. Ich möchte Sie herzlich bitten, nicht zu vergessen, dass Sie, wenn Sie sich melden, um an der Diskussion teilzunehmen, kurz Ihren Namen sagen, damit man die Wortmeldung eindeutig zuordnen kann – manchmal geht es im Gespräch unter, wer was gesagt hat.

Das andere ist: Es geht hier um die Erörterung der Stellungnahmen, also Erörterung über das, was wir bereits als schriftliche Stellungnahmen bekommen haben. Ihre schriftlichen Stellungnahmen gehen auf keinen Fall verloren. Es macht auch keinen Sinn, die Sachen zu wiederholen. Dadurch werden sie nicht richtiger. Sie können sich darauf verlassen, dass alles das, was an Stellungnahmen bei uns eingegangen ist, zusammen mit dem Abschlussbericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss, also an die Entscheidungsebene, weitergeleitet wird, sodass wir Sie hierhergebeten haben, um bestimmte Aspekte, die unklar geblieben sind, die uns unvollständig erscheinen oder die einer weiteren Erörterung bedürfen, hier noch einmal zu besprechen.

Eigene Aufnahmen dieser Veranstaltung sind nicht zugelassen. Sie haben rechtzeitig eine Tagesordnung erhalten. Wir wollen versuchen, auch wenn es am Anfang noch nicht umgesetzt war, jetzt immer den Teilnehmern die Tagesordnung ein paar Tage vorher zuzuschicken.

Unter dem Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ können Sie mit den Kollegen und mit uns alles das diskutieren, was Sie in der Tagesordnung nicht wiederfinden können.

Wir haben eine Zeit bis 13 Uhr eingeplant. Ich glaube, wir werden in der Mitte, je nachdem, wie sich die Diskussion entwickelt, eine Pause machen.

Gibt es zum Ablauf Fragen? – Das ist nicht der Fall.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 1:

Nicht eingeschlossene Studien

Marco Jost: Die erste Frage geht an die Firma Takeda. Herr Hübner und Herr Fuchs hatten eine Stellungnahme eingereicht, wo auf eine lückenhafte Auflistung von Studien innerhalb des IQWiG-Berichts hingewiesen wird. Und zwar fehlen nach der Stellungnahme von Takeda für die Monotherapie vier Studien bei Metformin und acht Studien bei Sulfonylharnstoff, fünf Studien in der oralen Zweifach-Kombinationstherapie und 13 Studien in der Insulin-Add-on-Therapie.

Es gibt noch eine zweite Stellungnahme von Takeda, und zwar von Frau Hambrügge, die wir abgeglichen haben. All die dort genannten Studien finden sich aber im Vorbericht wieder. Das gilt auch für die PERISCOPE-Studie, wo wir ja schon im Vorbericht vermerken, dass eine detaillierte Beschreibung und Bewertung der Ergebnisse der PERISCOPE-Studie nach Vorlage des Studienberichts im Abschlussbericht erfolgen wird. Die Frage an die Firma Takeda ist, ob sie die vorhandenen Lücken benennen kann, die aus ihrer Sicht im Bericht auftauchen.

Reinhold Hübner: Wir haben bei dieser Aufstellung die Liste von gefundenen veröffentlichten Studien aus dem HTA zugrunde gelegt und dabei diese Diskrepanzen gefunden. Ich muss dazusagen: Ein Teil dieser erwähnten Studien findet sich im Anhang E im Vorbericht. Was wir aber generell bemängeln wollen, ist, dass diese Studien nicht in die Bewertung einfließen. Sie werden in diesem Falle, wenn sie sich im Anhang E befinden, auch nur dort ausgewertet und bewertet, aber nicht in dem eigentlichen Vorbericht selbst weiter ins Fazit aufgenommen.

Bei dem Punkt Insulinstudien gibt es aus unserer Kenntnis insgesamt 14 Studien. Sie haben nur diese eine chinesische Studie von Jin herausgegriffen und zwei weitere in dem Anhang E erwähnt, nämlich die Studie von Jacob und die Studie von Mattoo. Daneben gibt es aber weitere. Diese dort erwähnten beiden Studien wurden auch nicht weiter bewertet und fließen auch nicht in das Fazit ein.

Moderator Peter T. Sawicki: Zur Klarstellung: Es ist nicht so, dass wir Studien heraushalten, sondern es gibt Ein- und Ausschlusskriterien. Gibt es Studien, die die Ein- und Ausschlusskriterien des ja bereits erörterten Berichtsplans entsprechen, die wir nicht aufgenommen haben? Falls ja: Welche sind das genau, mit Zitat?

Reinhold Hübner: Ja, es gibt solche Studien. Die tauchen im Anhang unter „Unklare Zuordnung“ oder „Es ist unklar, ob sie diese Einschlusskriterien erfüllen“ auf, zum Beispiel die amerikanische Studie OPI-506 sowie die PERISCOPE-Studie, die erst später eingereicht wurde, weil sie erst später fertig wurde. Zu diesen Studien kann Frau Dr. Hambrügge noch die Details benennen.

Marco Jost: Es ist ja so, dass wir im Anhang einen Großteil dieser Studien mit unklarer Anwendbarkeit auswerten und auch die Ergebnisse ausführlich darstellen. Die fließen tatsächlich nicht in die Nutzenbewertung ein, werden aber natürlich dem G-BA mit dem Bericht übermittelt. Sie sind im Anhang ausführlich berichtet. Mir ist jetzt immer noch unklar, welche Studien Sie meinen, die nicht im Bericht genannt sind.

Moderator Peter T. Sawicki: OPI und PERISCOPE.

Marco Jost: Die sind ja im Bericht benannt.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Hübner bemängelt, dass sie nicht eingeschlossen sind.

Thomas Kaiser: Das ist ein anderer Punkt. Wir sollten jetzt nicht diskutieren, wie die Ein- und Ausschlusskriterien sind; das haben wir im Rahmen der Erörterung über den Berichtsplan ausführlich diskutiert. Aus diesem Grunde gibt es eine Aufteilung in dem Bericht und Studien, die im Anhang dargestellt sind. Sie erfüllen eben die Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts nicht. Die Frage, die sich konkret stellt, ist: Gibt es Studien, die die Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts erfüllen, die nicht im Kern des Berichts dargestellt sind, das heißt in den Ergebnissen, abgesehen von der PERISCOPE-Studie? Die PERISCOPE-Studie ist ja ein Sonderfall, weil der Studienbericht spät fertig geworden ist. Es ist ja auch im Vorbericht beschrieben, dass die PERISCOPE-Studie dargestellt werden wird. Welche Studie erfüllt also, abgesehen von der PERISCOPE-Studie, die Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts und ist nicht im Bericht im Kerntext genannt? Gibt es solche Studien?

Maria Hambrügge: Aus unserer Sicht wäre das beispielsweise die Studie OPI-506. Das ist eine Sicherheitsstudie, in die über 2000 Patienten eingeschlossen wurden und die eine Beobachtungsdauer von über drei Jahren hatte. Das Kriterium der nicht ausreichenden Metforminverträglichkeit oder der nicht ausreichenden Metforminwirksamkeit bei diesen Patienten ist nicht im Ein- und Ausschlusskriterium genannt, aber wenn man sich die Demografie ansieht, kann man sehen, dass ca. 68 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen Metformin bekommen haben. Im Rahmen der Studie war vorgesehen, dass eine Stufentitration erfolgt, um den HbA1c bzw. die Blutzuckereinstellung allgemein zu optimieren. Metformin wurde dann quasi gegeben. Es ist also nicht so, dass einfach nur Pioglitazon verabreicht wurde. Dies war in der Studie Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff mit einer stufenweisen Therapie von Metformin. Das heißt, ein Großteil der Patienten hatte Metformin schon in der Vorphase und weitere Patienten erhielten das während der Therapie. Aus diesem Grunde wäre das für uns eine Add-on-Studie mit patientenrelevanten Endpunkten bezüglich der Verträglichkeit.

Beate Wieseler: Sie sehen das also nicht als Monotherapiestudie, sondern als Add-on-Studie, als Kombinationstherapie. Sie sagen, 68 % der Patienten sind mit einer Kombination behandelt worden. Gibt es denn eine Subgruppenauswertung für die Patienten, die mit Kombination behandelt worden sind?

Maria Hambrügge: Wir waren davon ausgegangen, dass aufgrund der großen Patientenzahl, die Metformin schon im Vorfeld erhalten hatte, diese Studie eingeschlossen wird. Wir wären aber gerne bereit, kurzfristig eine solche Subanalyse nachzureichen, wenn wir das noch dürfen. Das wäre unser Angebot.

Thomas Pfeil: Ich möchte diesen Aspekt auch aus Sicht von GSK unterstützen. Bei der ganzen Diskussion geht es ja auch um Studien, die im Anhang dargestellt werden, die einen unklaren Zusammenhang bzw. eine unklare Bedeutung für den deutschen Zulassungsstatus haben. Auch unsere Firma ist davon betroffen, dass im Anhang einige Studien dargestellt werden, die unserer Ansicht nach durchaus auch direkt in das Fazit der Nutzenbewertung einfließen könnten, weil aus unserer Sicht sowohl das Methodenpapier 3.0 diese Möglichkeit enthält als auch der Berichtsplan und die Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan, in denen dargestellt wird, dass durchaus auch die Ergebnisse von Studien mit unklarer Anwendbarkeit in das Fazit der Nutzenbewertung einfließen können. Davon wurde aus unserer Sicht kein Gebrauch gemacht.

Reinhold Hübner: Ich wollte noch ergänzen, dass zu der Studie OPI-506 zwar zu Beginn schon 68 % der Patienten auf dieser Kombinationstherapie mit Metformin waren, im Laufe der Studie Metformin als Kombinationstherapie noch bei vielen anderen dazugegeben wurde, das heißt, dass gegen Ende deutlich mehr als diese 68 % auf Metformin waren und somit eigentlich davon ausgegangen werden kann, dass es eine Add-on-Studie ist, genauso wie auch die bewertete EC-410.

Kristian Löbner: Ich möchte eine konkrete Anmerkung und eine allgemeine Anmerkung machen. Ganz konkret ist im Anhang der Nutzenbewertung die Studie von Bailey 2005 genannt. Die ist als unklar gekennzeichnet. Aus unserer Sicht ist nicht klar, warum diese Studie eine unklare Anwendbarkeit hat, weil diese Studie eine Kombination aus Rosiglitazon und Metformin beinhaltet. Sprich: Die Patienten haben Metformin und haben dann Rosiglitazon bekommen. Das Ganze wird verglichen mit einer Metformin-Monotherapie. Das ist eine Studie, die durchaus sehr wichtige Implikationen auch auf patientenrelevante Endpunkte hat. Dort gibt es wirklich sehr gute Daten zur erhöhten Therapiezufriedenheit der Patienten, die insgesamt gemeinsam mit den Ergebnissen der RESULT-Studie ein Bild formen, dass die Therapiezufriedenheit unter Rosiglitazon höher ist. Gerade bei dieser Studie von Bailey et al. – wir haben in unserer Stellungnahme aufgeführt, wie wichtig wir die Studie aus Patientensicht für die Therapiezufriedenheit halten – sehen wir, dass sie absolut im Zulassungsstatus ist. Das sind Patienten mit Diabetes, die mit Metformin vorbehandelt sind. Die möchten wir mit hineinnehmen.

Ein zweites Kriterium sind die Ergebnisse aus der ADOPT-Studie. Ich weiß, die Diskussion über diese Kriterien ist gelaufen. Nichtsdestoweniger, wie Herr Pfeil bereits ausgeführt hat, gibt es ja die Möglichkeit in Ihrem Methodenpapier, patientenrelevante Endpunkte auch aus diesen Studien mit unklarer Anwendbarkeit in das Fazit einfließen zu lassen. ADOPT bietet

diese Endpunkte auf drei verschiedenen Ebenen: Es ist eine direkte Vergleichsstudie mit anderen oralen Antidiabetika, wo Rosiglitazon eine längere Blutzuckerkontrolle ohne die Notwendigkeit zu einer Auftitration oder zu einer Kombination mit einem weiteren Antidiabetikum ermöglicht. Zum Zweiten gibt es eine deutlich geringere Rate an Hypoglykämien, auch schweren Hypoglykämien. Zum Dritten gab es unter Glibenclamid wesentlich mehr nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche. Auch das ist vielleicht ein Hinweis auf die Therapiezufriedenheit. Das sind Aspekte, die gerade für eine Population, für die eine Monotherapie auch nach deutscher Zulassung infrage kommt, relevant sind. Diese drei Aspekte – langfristige Blutzuckerkontrolle, die besser ist, eine geringere Rate an Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien als auch eine geringere therapiebedingte, nebenwirkungsbedingte Abbruchrate – sind durchaus patientenrelevante Endpunkte, die den G-BA bei seiner Entscheidung nicht vorbehalten werden sollten. Gerade bei Patienten, für die eine Monotherapie mit Rosiglitazon infrage kommt, sind andere Optionen oft nicht möglich. Auch da ist es besonders wichtig, dass Patienten lange auf eine Therapie verweilen können.

Moderator Peter T. Sawicki: Da haben Sie recht, dass patientenrelevante Endpunkte bei uns primär fazitrelevant sind. Allerdings trifft das natürlich nur für Studien zu, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.

Beate Wieseler: Ich möchte zwei Anmerkungen machen. Zum einen haben wir die grundsätzlichen Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts in der Erörterung zum Berichtsplan diskutiert und geklärt. Wir haben auch da erläutert, warum wir die Studien unklarer Anwendbarkeit nicht in das Fazit einschließen. Was ich jetzt etwas schwierig finde, ist, dass, insbesondere in der Stellungnahme von Takeda, in den Stellungnahmen selbst sehr unspezifisch davon gesprochen wird, dass Studien fehlen. Sie benennen diese Studien aber nicht. Es wäre sinnvoll gewesen, wenn Sie die einzelnen Studien, die Sie für relevant halten, benannt und dann begründet hätten, warum Sie denken, dass sie trotzdem innerhalb der Zulassung bewertet werden sollten. Über die genannten Studien hinaus, die OPI-506 und die EC-410, die Sie jetzt spezifisch benannt haben und für die Sie eigentlich sehen, dass diese Studien im Zulassungsstatus sind, haben Sie eine Zahl von Studien genannt, die angeblich fehlt, aber Sie benennen diese Studien nicht. Da ist es natürlich für uns schwierig, die Relevanz Ihres Arguments zu bewerten. Solange Sie die Studien nicht benennen, können wir die Relevanz Ihres Arguments nicht prüfen. Nach wie vor weisen Sie auf eine Diskrepanz zwischen eingeschlossenen und vorhandenen Studien hin, die weit über diese beiden Studien hinausgehen und die wir nach wie vor nicht aufklären können.

Reinhold Hübner: In unseren Gutachten benennen wir sehr wohl einige von diesen Studien exakt mit Nummer und Bezeichnung. Ich kann Ihnen auch eine weitere Liste aus dem HTA zukommen lassen, in der zum Beispiel diese 14 Insulinstudien aufgelistet sind, die es insgesamt gibt. Ein Teil dieser Studien ist, wie ich bereits eingangs sagte, von Ihnen in dem Anhang abgehandelt. Aber das ist ja der generelle Aspekt, auf den ich noch einmal eingehen möchte. Wenn im Auftrag des IQWiG steht, dass ein Vergleich zu Standardtherapie oder

Therapiealternativen gemacht werden soll, gehört aus unserer Sicht auch dazu, dass es einen Monovergleich zum Beispiel gegen Studien mit Sulfonylharnstoff oder auch gegen Metformin in der Phase, wo Glitazone eingesetzt werden dürfen, also zum Beispiel bei eingeschränkter Nierenfunktion, geben muss. Dieser Vergleich wird aber von vornherein durch den Ausschluss von allen Vergleichsstudien in der Monotherapie mit dem Hinweis, diese Patienten erfüllen ja nicht das von Ihnen vorgegebene Einschlusskriterium Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikationen, unmöglich gemacht, obwohl er im Auftrag enthalten ist. Wenn ein Mehrnutzen einer Präparateklasse beurteilt werden soll, dann muss ich ja generell diesen Vergleich zulassen, und sei es auch nur im Anhang Ihres Berichtes, allerdings dann auch so, dass das Fazit mit aufgenommen werden kann. Denn dann würde ja der Grundauftrag des G-BA nicht erfüllt im Vergleich zu Therapiealternativen.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich fürchte jetzt sehr, dass wir die ausführliche Diskussion des Berichtsplans erneut führen. Das brauchen wir nicht. Das haben wir ja schon getan. Es sind alle Argumente ausgetauscht. Dem gibt es nichts mehr hinzuzufügen. Auch das, was Sie jetzt gesagt haben, Herr Hübner, trägt nicht weiter zu einer Diskussion des Berichtsplans bei, weil wir die abgeschlossen haben. Das heißt, wir können nicht zum Zeitpunkt der Publikation des Vorberichts erneut die Diskussion des Berichtsplans führen. Deswegen haben wir ja die Diskussionen getrennt. Das war ja auch eine Forderung der Hersteller, dass wir es so tun. Dies haben wir umgesetzt. Jetzt müssen wir uns auch daran halten, was wir umgesetzt haben.

Marco Jost: Wir können hier aber auch nicht außerhalb der Zulassung bewerten. Das wäre eine Forderung, die ich indirekt gehört habe, dass wir das tun. Das können wir nicht machen.

Beate Wieseler: Ganz kurz dazu, und dann würde ich tatsächlich vorschlagen, diese Diskussion, die wir zum Berichtsplan geführt haben, nicht zu wiederholen. Wir hätten natürlich Monotherapiestudien eingeschlossen und bewertet, wenn Monotherapiestudien in Patienten mit Metforminkontraindikation vorgelegen hätten. Das sind naturgemäß keine Monotherapiestudien im Vergleich zu Metformin. Das ist aber auch keine relevante Fragestellung für uns. Diese Fragestellung haben die Zulassungsbehörden geklärt. Die Glitazone sind in first line in Deutschland nicht zugelassen. Deshalb ist eine Monotherapiestudie gegen Metformin für uns nicht relevant. Wir hätten natürlich Monotherapiestudien versus Sulfonylharnstoff oder andere Antidiabetika betrachtet, wenn diese Studien in Patienten mit Metforminkontraindikationen vorgelegen hätten. Diese Studien haben wir nicht gefunden. Sie haben uns bis jetzt auch keine Studien genannt, die diese Einschlusskriterien treffen. Wenn das der Fall wäre, würden wir diese Studien einschließen. Aber, wie gesagt, Sie sagen unspezifisch, es fehlt eine ganze Reihe von Studien, und benennen die nicht. Die Stellungnahme von Frau Hambrügge, in der Studien benannt sind, haben wir uns natürlich auch detailliert angeschaut. Alle Studien, die Frau Hambrügge nennt, sind im Bericht drin. Wir haben also nach wie vor die Diskrepanz zwischen Ihren Stellungnahmen.

Bernd Richter: Ich wollte noch kurz etwas zur Patientenzufriedenheit sagen und auffordern, mit dem Terminus vorsichtig umzugehen. Natürlich kann man aus bestimmten Dingen, zum Beispiel verringerte Hypoglykämiehäufigkeit, assoziieren, dass es einen Zusammenhang gibt. Aber das ist ein Bereich, der mit validen und validierten Instrumenten erfasst werden muss. Entweder ist es ein Bestandteil eines validierten Health-Related-Quality-of-Life-Instrumentes oder es gibt spezifische Instrumente, dieses zu messen. Ich weiß nicht, ob es bei den erwähnten Studien, Bailey und so, der Fall war. Aber man sagt das schnell, ohne zu wissen, dass es mit guten Instrumenten überprüft werden muss.

Thomas Pfeil: Ich möchte auf die Studien unklarer Anwendbarkeit, auf den Zulassungsstatus zurückkommen, ohne jetzt noch einmal die Diskussion, die im Zusammenhang mit dem Berichtsplan geführt worden ist, aufzuwerfen. Frau Wieseler, Sie hatten eben gesagt, Sie hätten auch begründet, warum Sie die Studien unklarer Anwendbarkeit nicht in das Fazit der Nutzenbewertung aufgenommen haben. Ich habe diese Begründung nicht gefunden. Vielleicht habe ich sie überlesen. Können Sie sie noch einmal wiedergeben, wenn es möglich wäre? Das wäre prima.

Gerhard Kiel: Eine Anmerkung zur US-Studie OPI-506, die eine originäre Vergleichsstudie mit Sulfonylharnstoffen war – es gibt einen Hinweis zu den Charakteristika bei Einschluss: Es waren 2120 Patienten. 68 % hatten vorher Metformin. Der Durchschnitt des HbA1c war 9,5 %, und die durchschnittliche Diabetesdauer war sechs Jahre. Daraus geht zwar nicht im Wortlaut des Einschlusskriteriums hervor, dass die Patienten an der Grenze der Metforminwirksamkeit waren, aber de facto geht es daraus vor. Die Designer der Studie konnten ja nicht die Studie in den Ein- und Ausschlusskriterien so formulieren, wie wir das heute am Tisch diskutieren. De facto war es eine Studie überwiegend – fast 70 % – mit Metforminversagern. Später ist die ausgewachsen zu einer richtigen Kombinationsstudie. Über fünf Jahre muss man hinzuaddieren, damit man ein Ziel-HbA1c von 7,5 erreicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Was heißt „herausgewachsen“?

Gerhard Kiel: Am Schluss hatten fast alle Patienten eine Kombination, weil ein Ziel-HbA1c vorgegeben war. Es musste also, wenn ein bestimmter HbA1c bei neun Visiten im Laufe der fünf Jahre nicht erreicht wurde, der Arzt irgendwelche anderen Antidiabetika hinzugeben.

Markolf Hanefeld: Es ging um die Kombinationsstudien. Ein Komplex, den ich hier angemahnt habe, ist, dass die Albuminurie hier völlig fehlt, obwohl es da exzellente Daten gibt. Sie sagen, es gibt keine Kombinationsstudien. Das ist eine Einjahresstudie, die wir veröffentlicht haben. Da kommt ganz klar heraus, dass die Albuminurie in der Kombination mit Sulfonylharnstoff plus Metformin versus Sulfonylharnstoff plus Pioglitazon um 15 % gesenkt wird. Das ist ein Befund, der von Herrn Scherthaner allerdings mit Monotherapie bestätigt wurde. Es gibt auch eine entsprechende japanische Arbeit dazu, die alle eigentlich

die 15 % bis 16 % Albuminuriesenkung nach einem Jahr beschreiben. Das sind Studien, die alle Ihre Kriterien treffen. Sie treffen auch das Kriterium für Kombination. Die zeigen genau das, was Sie hier fordern, dass hypoglykämiebedingte Symptome gebessert werden, dass das also durch Glitazone in einer Weise erreicht wird, die weder mit Sulfonylharnstoffen noch mit den Alphaglukosidaseinhibitoren noch mit Metformin auch nur annähernd erreicht wird. Da passiert nämlich gar nichts. Das ist ein bedeutender Vorteil. Sie selbst haben ja auch etwas über Niere gearbeitet. Ich denke, da ist ganz klar, dass dieser positive Effekt auf die Nephropathie und den Indikator Albuminurie in dem Schriftstück völlig fehlt, und das zu Unrecht.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir sind beim Tagesordnungspunkt 1 „Nicht eingeschlossene Studien“.

Markolf Hanefeld: Ich habe die Studien auch angeführt.

Moderator Peter T. Sawicki: Sie haben Studien gefunden, die wir nicht eingeschlossen haben, obwohl die Einschlusskriterien erfüllt waren?

Markolf Hanefeld: Ja, zum Beispiel meine eigene.

Moderator Peter T. Sawicki: Können Sie uns Zitate geben?

Markolf Hanefeld: Sie brauchen nur in die Stellungnahme zu schauen.

Moderator Peter T. Sawicki: Die stehen in der Stellungnahme?

Markolf Hanefeld: Die stehen alle in der Stellungnahme zitiert.

Moderator Peter T. Sawicki: Dann können wir das ja überprüfen.

Markolf Hanefeld: Da wäre sehr schön.

Kristian Löbner: Ich möchte auf Herrn Richter antworten. Sie haben völlig recht: Lebensqualität muss mit validierten Instrumenten überprüft werden. Sie haben eine Studie im Vorbericht zitiert, nämlich die Studie 264, wo DTSQ einen Vorteil erbracht hat. Eine weitere Studie ist die gerade erwähnte Studie von Bailey et al. Auch da ist mit dem gleichen Instrument die Therapiezufriedenheit gemessen worden, die höher war, und ebenfalls in der RESULT-Studie, die Sie eben unter die Studien mit unklarer Anwendbarkeit subsumieren, weil es eine Studie ist im Vergleich zu Sulfonylharnstoff und in Kombination mit Sulfonylharnstoff. Aber in diesen drei Studien – da verdichten sich wirklich Hinweise –, einmal in einer Studie, die eindeutig drin ist, einmal in einer weiteren Studie, die eindeutig im Zulassungsbereich ist, und in einer weiteren Studie kann mit diesem Instrument eine bessere Therapiezufriedenheit bei Rosiglitazon gezeigt werden. Es ist also jetzt kein wilder Rateschluss, den wir da ziehen, sondern das ist mit diesem validierten Instrument, das Sie

sicher kennen und das meiner Meinung nach das anerkannteste Instrument zur Messung der diabetesbezogenen Therapiezufriedenheit ist, gemessen worden. Diese Sachen sind sehr konsistent in diesen Studien abgebildet.

Thomas Forst: Ich habe eine Anmerkung zu dem Punkt, dass das nur innerhalb der eingeschlossenen Indikation in den Studien berücksichtigt werden kann. Das ist in meinen Augen in dem Bericht nicht ganz konsequent durchgehalten worden. Auf der einen Seite sagen Sie, von der Zulassung Metformin in der Kombination nur, wenn Metformin ausgereizt war oder vorher nicht vertragen wurde. Auf der anderen Seite sind dann aber Studien eingeschlossen worden, die eben nicht den Ausschlusskriterien der NYHA-Kriterien entsprechen. In Deutschland ist die Zulassung ja NYHA I bis IV. Das ist nicht möglich für die Glitazone. Und dennoch sind Studien drin, die aus dem Amerikanischen kommen, wo nur NYHA III bis IV ausgeschlossen worden ist. Das ist in meinen Augen etwas inkonsistent.

Marco Jost: Zu Herrn Löbner wollte ich nur kurz sagen: Was Sie sagen an Ergebnissen, das wird ja auch im Vorbericht berichtet, halt unter dem Vorbehalt, dass es aber Studien sind, wo die Metforminunverträglichkeit nicht klar und eindeutig ist.

Zu dem Argument von Herrn Forst bezüglich NYHA: Da ist zu berücksichtigen, dass es nicht als Einschlusskriterium vorgesehen war. Da stand nicht drin, dass Patienten mit NYHA I und II eingeschlossen wurden. Wir gucken in diesem Fall auf das Ausschlusskriterium.

Thomas Forst: Aber in den Ausschlusskriterien steht, NYHA III bis IV.

Marco Jost: Genau. Die Patienten sind ...

Thomas Forst: Das heißt ja im Schluss, dass I und II reindarf.

Beate Wieseler: Ganz kurz dazu: Die Tatsache, dass das nicht im Ausschluss ist, heißt ja nicht, dass es ein Einschlusskriterium ist. Das heißt, in dieser Patientenpopulation sind nicht explizit Patienten mit NYHA I und II eingeschlossen worden. Deshalb sehe ich das Problem bezüglich der Zulassung da nicht.

Noch eine kurze Anmerkung zu der Frage von Herrn Pfeil: Wir haben in unserem Methodenpapier spezifiziert, unter welchen Bedingungen wir Studien außerhalb der Zulassung berücksichtigen. Grundsätzlich ist es ja so, dass wir innerhalb der Zulassung bewerten. Das liegt an den gesetzlichen Grundlagen für unsere Bewertung. Wir gehen trotzdem unter bestimmten Bedingungen darüber hinaus und schließen auch Studien außerhalb der Zulassung ein, um die Evaluationsbasis zu erweitern. Wir haben im Methodenpapier spezifiziert, wann wir das tun, nämlich wenn nachgewiesen ist, dass dieses Merkmal der Zulassung keinen Einfluss auf die patientenrelevanten Endpunkte hat. Genau das ist in diesem Fall für die Metforminkontraindikation nicht gezeigt. Deshalb gehen diese Studien nicht in das Fazit ein. Das ist also methodenkonform.

Thomas Pfeil: Darauf möchte ich gerne antworten. Im Methodenpapier ist von einer hinreichenden Plausibilität oder von einem Beleg die Rede. Unser Standpunkt ist, dass die hinreichende Plausibilität der Anwendbarkeit auch bei diesen Studien, die Sie als unklar in Bezug auf den Zulassungsstatus definieren, gegeben ist. Insofern ist unsere Ansicht, dass es durchaus die Möglichkeit gibt, diese Studien im Fazit zu benennen, wenn auch möglicherweise in einem separaten Teil, der genau das spezifiziert. Für die Leser des Vorberichts wäre das sicherlich etwas informativer.

Kristian Löbner: Ich möchte das ergänzen: Es gibt in Deutschland sicher einen sehr großen Teil der Diabetespatienten – da variieren die Schätzungen zwischen 10 bis 20 % –, für die eine Monotherapie mit einem Glitazon infrage kommt. Die Übertragbarkeit wird nicht angezweifelt. Ich möchte die Diskussion nicht aufwärmen. Trotzdem möchte ich Herrn Pfeil zustimmen, dass gerade im Fazit, was sicher der Teil der Stellungnahme ist, der die meiste Bedeutung hat und das meiste Gewicht ist, patientenrelevante Endpunkte, die diese Patientenpopulation betreffen, zumindest diskutiert werden. Es wäre nicht gut, wenn dem G-BA diese Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in dieser doch sehr großen Population, wo auch die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt sind, vorenthalten würden.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich habe jetzt nicht verstanden, was Sie an dem Vorbericht verändern möchten. Die Einschlusskriterien?

Kristian Löbner: Wir möchten, dass auch im Fazit die patientenrelevanten Endpunkte, die aus den Studien aus Anhang E gewonnen werden können, aufgeführt werden, das heißt, dass das auch im Fazit erscheint. Im Moment ist das ein sehr dickes Dokument. Es geht darum, dass diese Dokumente aus dem Anhang E im Fazit erscheinen. Im Moment haben wir den Fall, dass da wirklich sehr sauber die Studien aufgeführt sind – Respekt –, dass sie sich aber im Fazit nur zu einem sehr geringen Teil wiederfinden, dass man also so einen Verdünnungsprozess hat, dass am Ende im Fazit eigentlich fast nichts mehr von diesen für Patienten und für die Entscheidung des G-BA sehr wichtigen Endpunkten wie langfristige Blutzuckereinstellung, Hypoglykämien und Therapiezufriedenheit übrig bleibt.

Moderator Peter T. Sawicki: Gibt es zu den nicht eingeschlossenen Studien weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 2:

Bedeutung der PROactive-Studie

Naturgemäß war diese Studie in vielen Stellungnahmen aus unterschiedlichen Gesichtspunkten kommentiert worden. Welche Aspekte interessieren uns?

Marco Jost: Im Vorbericht wird das Ergebnis der PROactive-Studie im Fazit wie folgt skizziert:

„Auch aus diesem Vergleich gab es keinen Beleg für einen generellen Zusatznutzen von Pioglitazon. Es gibt vielmehr einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon durch ein geringeres Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls.“

Einige Stellungnehmende sehen diesen Zusatznutzen als Beleg an, während andere die Ergebnisse als Hypothese ansehen, die in weiteren Studien untersucht werden muss. Diese Einschätzung findet man auch in einer Publikation von Wilcox zur PROactive-Studie, der dort schreibt: Weitere randomisierte Studien werden benötigt, um die Ergebnisse der PROactive-Studie zu validieren. Für uns bleiben die Ergebnisse unklar.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber welche Fragen haben Sie?

Marco Jost: Die Frage ist, wieweit Sie es einschätzen, dass es nur ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ist, der durch weitere Studien bestätigt werden muss.

Erland Erdmann: Das ist einer der Gründe, warum ich heute hier bin. Die mit meiner Erstautorschaft publizierte Studie haben Sie ja erwähnt. Da haben wir die Patienten herausgesucht, die schon einmal einen Myokardinfarkt hatten. Das ist eine Studie, bei der wir das in SAP drin hatten, das heißt vor Entblindung der Studie. Damit ist das eine relevante Untersuchung mit präspezifizierten Endpunkten. Dabei kommt heraus, dass die Patienten, die schon einmal einen Herzinfarkt hatten, wenn sie Pioglitazon zusätzlich zu der anderen Indikation bekommen, eine deutliche Reduktion dieser drei Endpunkte – Herzinfarkt, Tod und Schlaganfall – hatten. Ich bin erstens der Meinung, das ist nicht nur ein Hinweis, sondern sogar ein Beleg. Ich würde – so habe ich mich auch schon an anderer Stelle geäußert – es sogar komisch finden, wenn ein Patient, der einmal einen Herzinfarkt hatte und Diabetiker ist, kein Pioglitazon bekommt. Zweitens: Sie schreiben mit irgendwelchen statistischen Tricks, dass Sie dort irgendetwas herausrechnen. Das konnte ich nicht nachvollziehen. Denn das ist ein präspezifizierter Endpunkt. Ich finde, das muss man auch so sagen.

Thomas Forst: In diese Richtung geht auch mein Punkt; ich hatte das auch in meiner Stellungnahme angedeutet. Sie erkennen den Vorteil bei den Patienten an, die vorher einen Schlaganfall hatten. Bei der Gruppe, die vorher einen Myokardinfarkt hatte, bei der Subanalyse, schreiben Sie, dass kein Vorteil für die Behandlung mit Pioglitazon gesehen wurde. Wenn man sich aber die Tabelle 22 auf der Seite 106 in Ihrem Bericht oder die Publikation von Herrn Erdmann anschaut, dann sieht man, dass sehr wohl ein statistisch signifikanter Unterschied in der Remyokardhäufigkeit war zwischen der Gruppe, die kein

Pioglitazon hatte, und der Gruppe, die mit Pioglitazon behandelt wurde. Von daher kann man den Satz so einfach nicht mehr stehen lassen, dass kein Vorteil für eine Behandlung mit Pioglitazon bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten bei Personen gezeigt wurde, die bereits einen Myokardinfarkt in ihrer Krankengeschichte aufweisen. Das passt nicht.

Dieter Möhler: Herr Dr. Erdmann und Herr Forst hatten gerade darauf hingewiesen, dass auch Datenmaterial in Form von Tabellen zur Verfügung steht, das in diesen konkreten Fällen zu der Annahme eines Nachweises eines Nutzens führen müsste. Wenn ich in einem Vorbericht davon spreche, dass lediglich Hinweise da seien, dann meine ich, wenn es aus statistischem Material hervorgeht, dass dort eine deutliche Abweichung ist, dass das IQWiG natürlich offenlegen muss, wie es zu einer Abgrenzung kommt betreffend Hinweis in einem Vergleich zu einem Nachweis. Denn das ist nicht nachvollziehbar. Wenn ich aus Patientensicht die dort zu fordernde Transparenz in Erwägung ziehe, dann muss ich sagen, dass sich das Ganze im Vorbericht als unschlüssig darstellt.

Moderator Peter T. Sawicki: Dann müssen Sie unsere Methoden lesen. Da ist das beschrieben, wie der Unterschied zwischen Beleg und Hinweis zu werten ist.

Kristian Rett: Unabhängig davon, ob es sich um einen Hinweis oder um einen Beleg handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in der Bewertung der Ergebnisse post Schlaganfall und post Myokardinfarkt nicht konsequent vorgegangen worden ist. Wenn post Apoplex das Label „Hinweis“ kriegt, dann muss es das post Herzinfarkt allemal kriegen. Das ist inkonsequent.

Beate Wieseler: Ich meine nicht, dass wir da inkonsistent vorgegangen sind. Unsere Methodik bei der Bewertung von Subgruppenanalysen ist, dass wir uns zunächst die Interaktionen zwischen Subgruppe und Behandlung anschauen. Da ist es so, dass es eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppenanalyse der Patienten mit und ohne Schlaganfall gibt. Wenn das der Fall ist, betrachten wir in der Folge den Gruppenvergleich. Beim Myokardinfarkt ist das dahin gehend nicht der Fall. Da haben wir keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen diesem Merkmal und dem Behandlungseffekt. Es ist richtig, dass wir das im Bericht noch etwas ausführlicher beschreiben sollten, dass wir die Bewertung in dieser Art und Weise vorgenommen haben, aber es ist nicht so, dass hier eine methodische Inkonsistenz vorliegt. Das ist unser methodisches Vorgehen im Umgang mit Subgruppenanalysen.

Markolf Hanefeld: Sie fordern noch mehr unterstützende Endpunktstudien zu PROactive. Ich muss dazu sagen: Es gibt eine ganze Reihe Daten, die das sehr stark unterstützt und die Sie nicht bringen. Das sind Restenosefrequenzen, Notwendigkeit zeigen bis zur Restenose. Die Revaskulationsnotwendigkeit ist ein harter Endpunkt, die auch in den großen Studien, zum Beispiel ACCORD, kommt. Ich denke, das ist ein sehr sichtbares Zeichen dafür, dass ich atherosklerotische Prozesse direkt beeinflusse. Dazu gibt es eine sehr große Meta-Analyse – es gibt inzwischen auch PERISCOPE –, die ganz klar dafür sprechen, dass Glitazone aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung, auch aufgrund ihrer Wirkung auf das LDL-

Subfraktionsspektrum und andere Effekte hier einen herausragenden Benefit haben hinsichtlich eines Endpunktereignisses. Das sollte man nicht unter den Tisch fallen lassen, weil gerade solche angiografischen Studien eine hohe Beweiskraft haben. Die beiden Literaturstellen habe ich auch eingeführt. Dazu gibt es auch eine sehr schöne Arbeit aus Deutschland. Die Deutschen kommen bei Ihnen überhaupt ganz schlecht weg, finde ich. Außer Herrn Erdmann – der war wahrscheinlich wirklich nicht zu übergehen – habe ich sonst keinen Deutschen als Erstautor gefunden.

Moderator Peter T. Sawicki: Woran kann das liegen?

Markolf Hanefeld: Das frage ich Sie.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Jost, bitte sagen Sie etwas zu unserer Selektion der Studien nach Nationalität.

Marco Jost: Sie meinen die Studie von Herrn Marx. Die war nicht bei Typ-2-Diabetikern durchgeführt worden und erfüllt damit nicht das Einschlusskriterium.

Markolf Hanefeld: Das ist halt das Problem mit Ihren Einschlusskriterien, weil Sie das alles herausboxen, was Ihnen nicht passt.

Moderator Peter T. Sawicki: Deswegen haben wir ja die Methodik, dass wir den Berichtsplan mit Ein- und Ausschlusskriterien vorher publizieren und vorher diskutieren. Das ist bereits erfolgt. Das können wir jetzt nicht neu aufführen.

Reinhold Hübner: Ich habe noch eine Anmerkung zu Ihrer Forderung, noch weitere Outcomedaten vorzulegen, damit aus diesem Hinweis eventuell ein Beleg werden könnte. Es ist sicherlich nicht realistisch, genau die gleiche Studie, PROactive, ein zweites Mal aufzulegen. Das ist schon ethisch nicht begründet, nachdem man beim ersten Mal ein entsprechendes Ergebnis hatte, das sehr positiv ausgefallen ist. Es gibt aber weitere Daten und weitere Studien, die man bei kardiovaskulären Endpunkten mit ins Kalkül ziehen muss, zum Beispiel die schon mehrfach erwähnte PERISCOPE-Studie und eine große Meta-Analyse, in der alle weiteren, auch neben der PROactive-Studie existierenden Langzeitstudien zusammengefasst wurden. Das ist die von Lincoff, die wir auch in unseren Gutachten erwähnt haben. Diese Ergebnisse, insbesondere die Meta-Analyse von Lincoff, ist völlig konsistent auch mit den Ergebnissen der PROactive-Studie und zeigt exakt die gleichen Ergebnisse wie in der PROactive-Studie. Noch mehr Evidenz geht nicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 3:

Herzinsuffizienzen unter Glitazontherapie

Welche Fragen haben wir?

Marco Jost: In der PROactive-Studie war es vermehrt zu Krankenhausaufenthalten wegen einer Herzinsuffizienz unter Pioglitazon gekommen, die nicht zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz führten.

In den Stellungnahmen wird die Schwere des Ereignisses Herzinsuffizienz infrage gestellt mit dem Hinweis, dass es sich um eine Flüssigkeitsretention handelt, die eine relativ günstige Prognose hat und durch Beachtung der Kontraindikationen sowie Nachbeobachtung begrenzt ist. So weit die Stellungnahmen.

Insgesamt haben wir drei Fragen. Ich beginne mit der Frage 1.

Moderator Peter T. Sawicki: Vielleicht können wir die nacheinander diskutieren.

Marco Jost: Genau. Die Aussage ist etwas verwunderlich, dass die Herzinsuffizienzen eigentlich gut behandelbar sind, da wir ja in einer kontrollierten Studie unter guten klinischen Bedingungen mit einer optimierten Patientenversorgung trotzdem die erhöhte Rate von schweren Herzinsuffizienzen haben. Wie lässt sich solch ein Widerspruch erklären? Einerseits soll das Ereignis Herzinsuffizienz nicht so schlimm sein. Aber es führt dann doch vermehrt zu Krankenhausaufenthalten. Wie kann man sich das im Versorgungsalltag vorstellen? Wie klein oder groß schätzen Sie das Problem ein, die Patienten adäquat zu diagnostizieren, um dann entsprechend intervenieren zu können?

Thomas Forst: Das ist jetzt wirklich ein Manko, dass Sie die anderen Endpunkte nicht betrachten. Es gibt sehr wohl Studien, die zeigen, dass die Kontraktivität des Myokards überhaupt nicht beeinträchtigt wird. Das ist eine Wasserretention, wie man sie auch vom Insulin her kennt. Wenn man die Frequenz der Herzinsuffizienz betrachtet, wie sie unter dem Glitazon auftritt, dann ist das eine Frequenz, die geringer ist wie nach Beginn einer Insulintherapie. Das ist absolut nichts Besonderes. Es ist nicht eine Herzinsuffizienz in dem Sinne, die das Glitazon macht, sondern es ist eine Wasserretention, die eine Herzinsuffizienz demaskiert. Das sind, wie die Daten zeigen, auch Analysen, die eben aus dem Raster herausgefallen sind. Die Mortalität ist in einigen Studien sogar geringer unter der Pioglitazontherapie.

Erland Erdmann: Wir sind uns einig, dass Herzinsuffizienz etwas Ernsthaftes ist. Wir sind uns auch einig, dass Patienten, die Diabetiker sind und eine Herzinsuffizienz haben, eine echte Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion oder von mir aus diastolischer Herzinsuffizienz, also nachgewiesene Herzinsuffizienz, eine ganz schreckliche Prognose haben, ein schnelles Absterben. Darüber gibt es Tausende von Patientenuntersuchungen. Aus

dem Kaiser-Permanente-Register – das wissen Sie – sterben diese Leute ab mit einer 50-prozentigen Letalität von zwei bis drei Jahren. Man hätte also erwartet, dass in der Pioglitazon-Studie, in der PROactive-Studie, in der die Hälfte aller Patienten schon einen Myokardinfarkt hatte, also formal schon die Kriterien für mindestens NYHA I erfüllten, die Patienten, wenn die Herzinsuffizienzsymptome bekommen, wie von den Untersuchern festgestellt, eine ganz schreckliche Prognose haben und über die Studiendauer zu 10 %, 15 % wegsterben. Das wäre das Natürliche gewesen. Dann wären wir nicht überrascht gewesen. Es ist aber hier festzuhalten, dass diese Patienten keine erhöhte Mortalität hatten. Das führt dazu zu sagen, entweder das Pioglitazon hat die schlechte Letalität, die zu erwarten war, verbessert, oder aber es war gar keine Herzinsuffizienz. Mir fällt keine dritte Möglichkeit ein. Da wir alle wissen, dass die Glitazone eine Wasser- und Natriumretention machen, liegt nahe anzunehmen, dass es sich vorwiegend um eine Flüssigkeitsretention handelt. Dazu gibt es eine besonders gute von Kardiologen durchgeführte Studie von Dargie, bei der man mit Rosiglitazon diese Patienten untersucht hat, bei allen Echokardiogramm gemacht hat etc. Die brauchen ein bisschen mehr Diuretika – das ist korrekt –, aber die haben keine schlechtere Prognose. Da ist es genauso wie hier bei der PROactive-Studie: Das sind Patienten, die eine Flüssigkeitsretention haben, aber keine schlechtere Prognose. Deswegen glaube ich als Kardiologe, dass diese Patienten zwar formal Beinödeme und Flüssigkeitsretention hatten, aber man darf sie eigentlich nicht als Herzinsuffizienz apostrophieren. Zur Sicherheit tut man das, damit dem Patienten kein Schaden zugefügt wird; das ist ja klar. Aber das lässt sich durch Diuretika, Aldosteronantagonisten behandeln; das ist Ihnen alles bewusst. Deswegen, meine ich, darf man nicht das Symptom Herzinsuffizienz gleichberechtigt mit Myokardinfarkt, gleichberechtigt mit Tod und gleichberechtigt mit anderen Dingen nennen, sondern man muss sagen: Hier gibt es Nebenwirkungen – Flüssigkeitsretention –, die sind aber für die Prognose irrelevant.

Kristian Löbner: Ich möchte diesen Gedanken meines Vorredners weiterführen. Es gibt keine verschlechterte linksventrikuläre Funktion. Es gibt auch eine sehr schöne Meta-Analyse von Lago et al., die sowohl für Rosiglitazon als auch für Pioglitazon deutlich zeigt, dass diese Flüssigkeitsretention nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Das ist ein ganz wichtiger Fakt, der auch das unterstützt, was Herr Erdmann ausgeführt hat, dass diese schlechte Prognose, die Sie ja zum Beispiel auch in Ihrer Diskussion an einer Stelle diesen Patienten unterstellen, nicht für die glitazonvermittelte Flüssigkeitsretention gilt. Patienten mit einer glitazonvermittelten Flüssigkeitsretention haben keine erhöhte Mortalität. Deswegen ist die Anmerkung, die Sie an einer Stelle im Vorbericht bringen, indem Sie sagen, es gibt so viele Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz in Deutschland und diese könnten durch Glitazone noch verstärkt werden, eine reine Spekulation, die in einem evidenzbasierten Bericht keinen Platz haben sollte.

Bernd Richter: Kurz zur Mortalität: Das ist natürlich ein schwieriger Punkt, denn es kann ja auch sein, dass wir nicht lang genug nachverfolgt haben, also dass auch in der PROactive-Studie in ihrem medialen Follow-up solche Effekte generell in diesem spezifischen Subkollektiv nicht beobachtbar waren. Aber das ist hypothetisch, es kann sein, es kann auch nicht sein.

Zunächst einmal muss man differenzieren zwischen lokalen und globalen Effekten einer Natrium-Wasser-Retention. Die lokalen sind meiner Meinung nach im Bericht bisher ein bisschen zu kurz gekommen, weil es könnte zum Beispiel eine Aggravation des diabetischen Fußes bedeuten, oder ich erinnere an das Problem des Makulaödems. Dazu gibt es wenige Daten; das ist mir klar. Aber rein hypothetisch muss man auch das im Auge behalten. Ich finde es gar nicht so wichtig, ob wirklich eine Herzinsuffizienz direkt induziert wird. Mich würde interessieren, ob man differenzieren kann, ob eine Herzinsuffizienz, die ja nun einmal bei vielen Typ-2-Diabetikern mit langjährigem Bestehen existent ist, demaskiert oder aggraviert wird. Das ist ja der interessante Punkt. Ich weiß nicht, ob die Daten dazu auch aus Ihrer Publikation einen entsprechenden Interpretationsraum bieten.

Erland Erdmann: In dem Augenblick, wo daraus eine Herzinsuffizienz würde, aggravierend, hätten wir eine erhöhte Komplikationsrate, Letalität, fordern müssen. Sonst würde unser Weltbild über Herzinsuffizienz bei Diabetikern nicht mehr stimmen. Das ist aber nicht der Fall. Demaskiert – natürlich, davon bin ich sogar überzeugt, dass, wenn sich jemand zu viel Flüssigkeit zuführt und er vorher eine Borderlinegeschichte hat, nämlich erhöhte Füllungsdrucke im linken Ventrikel, daraus eine Herzinsuffizienz werden kann. Das haben wir auch befürchtet in der PROactive-Studie. Das ist aber nicht eingetreten. Sprich: Die Patienten sind nicht häufiger verstorben oder in Not gekommen, sodass man sagen muss, dass das wahrscheinlich nicht der Fall ist. In der von mir vorhin erwähnten Studie mit Rosiglitazon von Herrn Dargie, die multizentrisch in Europa durchgeführt worden ist, wo auch aus Deutschland Herr Riegger aus Regensburg und Herr (akustisch unverständlich) teilgenommen haben, wurde das sehr genau untersucht. Die sind dieser Demaskierung nachgegangen und haben bei allen diesen Patienten ein Herzecho gemacht, vorher und nachher. Die finden keine demaskierte Herzinsuffizienz, sondern die finden lediglich eine Flüssigkeitsretention. Das ist gut nachlesbar, ich glaube, im Lancet publiziert. Ich weiß aber nicht genau, ob es der Lancet ist. Henry Dargie ist der Erstautor.

Thomas Forst: Zwei Punkte: zum einen, ich meine, das Hypothetische sollten wir in der Diskussion besser weglassen.

Ich würde im Bericht darum bitten, dass man das mit der Herzinsuffizienz oder Wasserretention ein bisschen in Relation setzt. Denn wenn man sich die Daten anguckt, ist die Häufigkeit 3 % absolut über der in der Placebogruppe gewesen. Wenn man das – das hatte ich schon einmal erwähnt – mit Insulinstudien vergleicht, ist das nahezu lächerlich wenig.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist eine Hypothese.

Thomas Forst: Nein, die Studien liegen vor.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber dieser Vergleich ist eine Hypothese, weil es das so meines Wissens nicht gibt.

Reinhold Hübner: Ich verweise immer dann auf die Fachinformation, weil die aus unserer Sicht eine Quintessenz von all den Studien und Daten ist, die die EMEA gesichtet und bewertet hat. Dort steht auch nur, dass die Rate an schwerer Herzinsuffizienz um 1,6 % in der PROactive-Studie höher war. De facto waren es 5,7 % zu 4,1 % in der Kontrollgruppe. Im Übrigen sind ja alle Stadien der Herzinsuffizienz eine Kontraindikation in Europa. Also normalerweise sollte auch kein Patient mit Herzinsuffizienz behandelt werden. Das war natürlich in der PROactive-Studie anders, denn da ging es ja um die Sekundärprävention. Aber der reguläre Arzt, der den Patienten behandelt, hat das als Kontraindikation zu beachten.

Moderator Peter T. Sawicki: Wäre es vorstellbar, dass sich unterschiedliche Effekte auf die Mortalität aufheben?

Erland Erdmann: Natürlich. Das ist das, was ich vorhin meinte. Die eine Hypothese wäre, die Patienten bekommen häufiger Herzinsuffizienz, aber Pioglitazon ist so gut, dass es das aufhebt, wie Sie es nennen, also wieder verbessert. Die andere Hypothese ist, es ist keine Herzinsuffizienz. Eines von beiden ist es. Aber das ist hypothetisch.

Moderator Peter T. Sawicki: Mit Hypothesen müssen wir vorsichtig sein. Sonst beschwert sich wieder Herr Forst.

Maria Hambrügge: Ich würde gerne kurz auf die eben diskutierte Sicherheitsstudie OPI-506 zu sprechen kommen. Zum Thema Herzinsuffizienz möchte ich noch eine kleine Anmerkung machen.

Unter Pioglitazon und unter Glibenclamid gab es einen Vergleich bezüglich des Auftretens von schwerwiegenden Herzinsuffizienzen. Die lagen bei Pioglitazon bei 1,2 %, bei Glibenclamid bei 1,1 %. Das heißt, die waren damit vergleichbar. Wenn man das in Relation zum Nutzen des Pioglitazon versus Sulfonylharnstoffe der Patienten, die Metformin nicht anwenden dürfen, beispielsweise aufgrund einer Niereninsuffizienz, stellt, dann wäre das für uns ein großer Zusatznutzen, der zeigt, dass die schwerwiegenden Herzinsuffizienzen unverändert bleiben, und das in Anbetracht der Tatsache, dass sehr viele Patienten über drei Jahre beobachtet wurden.

Bernd Richter: In Ihrer Publikation, Herr Erdmann, wenn man sich die Kurven bei den Subpopulationen anschaut, sowohl für den publizierten Endpoint als auch für Mortalität, ist eine hohe Anstiegsgeschwindigkeit zu sehen, was primär nicht verwundert. Haben Sie das einmal mit dem Restkollektiv der PROactive-Studie verglichen, ob sich ähnliche

Steigungswinkel bei den Endpunkten abspielen wie in dem Subkollektiv? Sprich: Wie viele können – angenommen, wir postulieren einen Pioglitazonschutzeffekt – wirklich von dem Gesamtkollektiv geschützt werden?

Erland Erdmann: Herr Richter, wenn Sie mich das so ganz genau fragen, dann ist mir aufgefallen – das haben wir natürlich gemacht –, dass Pioglitazon besonders gut bei den Patienten wirkt, die besonders schlecht dran sind. Es wirkt gut bei Patienten, die mal einen Schlaganfall hatten. Es wirkt gut bei Patienten, die einen Myokardinfarkt hatten. Es wirkt gut bei Patienten, die eine Niereninsuffizienz hatten. Bei den Patienten – das ist besonders gut in der Arbeit mit dem Schlaganfall beschrieben; Herr Wilcox ist der Erstautor –, die gar keinen Schlaganfall hatten, ist relativ wenig Effekt da in Bezug auf die Letalität oder den composite endpoint. Das ist beim Myokardinfarkt und bei Niereninsuffizienz genauso. Das Subgruppenkollektiv, das am schlechtesten dran ist, hat den größten Effekt. Das ist auch die Antwort auf Herrn Sawicki. Für mich war das erstaunlich. Aber das können Sie überall nachlesen.

Thomas Kaiser: Dazu habe ich eine Nachfrage. Wenn man jetzt den Zulassungsstatus der Glitazone in Europa betrachtet, dann heißt das ja eigentlich, dass gerade für die Patienten, für die es nicht zugelassen ist, das Medikament einen positiven Effekt hätte und für die anderen gerade nicht.

Erland Erdmann: Ich bin kein Diabetologe; das muss ich offen erklären. Aber meine Kenntnis der Daten sagt das, was ich eben gesagt habe: Die Patienten, die am schlechtesten dran sind, haben den größten Nutzen. Das sind gerade die, wo wir sehr vorsichtig sind. Da haben Sie völlig recht. Das zeigt, dass unsere Ausschlusskriterien möglicherweise zu scharf sind. Aber da mische ich mich nicht ein.

Thomas Kaiser: Ich meine nicht, dass das zeigt, dass die Ausschlusskriterien zu scharf sind, sondern man muss sich den Zulassungsstatus anschauen. Wir bewerten innerhalb des Zulassungsstatus; daraus leiten sich ja zum großen Teil die Ein- und Ausschlusskriterien ab. Für mich ging es jetzt darum, das mit dem Zulassungsstatus in den Kontext zu setzen. So, wie Sie es beschreiben – gehen wir einmal weg von den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtsplans –, profitieren aus Ihrer Sicht und aus den Daten, die Sie bewertet haben, gerade die Patienten, für die es nicht zugelassen ist. Für die, für die es zugelassen ist, gibt es keinen oder nur einen geringen positiven Effekt.

Erland Erdmann: Herr Kaiser, das ist jetzt schwer zu sagen, was zugelassen ist und was nicht zugelassen ist. Formal war die Hälfte der PROactive-Studien mit Zustand nach Infarkt bereits NYHA I. Wir sagen, jemand hat eine Herzerkrankung, aber keine Symptome. Damit ist er formal NYHA I. Und siehe da, bei diesen Patienten hat es am besten gewirkt. Nun weiß ich, dass in den USA NYHA I und II keine Kontraindikationen sind. Aber ich will mich da nicht einmischen. Davon verstehe ich zu wenig.

Markolf Hanefeld: Das ist auch nicht ganz verwunderlich, dass das so ist.

Thomas Forst: Herr Kaiser, ich kann dem nur folgen. Aber eine Erklärung dafür ist, dass die, die weiter fortgeschritten sind, das höhere Risiko haben. Daher ist es einfach wahrscheinlicher, dass in dem Beobachtungszeitraum da etwas zu sehen ist. Vielleicht muss man bei den anderen länger beobachten. Aber jetzt werde ich spekulativ.

Reinhold Hübner: Sie haben verallgemeinert, dass es bei all den Patienten, die nicht im Label wären, besonders gut wirkt. Die Patienten mit Schlaganfall sind nicht ausgeschlossen, die mit Niereninsuffizienz auch nicht. Gerade da haben die Glitazone einen besonderen Nutzen auch gegenüber Metformin. Nur bei den Patienten mit Herzinsuffizienz gibt es diese Einschränkung, nicht allgemein.

Thomas Kaiser: Da haben Sie recht.

Markolf Hanefeld: Es gibt zwei relativ plausible Erklärungen, die gut durch mechanistische Studien gestützt sind. Die Glitazone sind souverän, wenn es darum geht, die Endothelfunktion zu verbessern, die NO-Freisetzung. Das Zweite: Sie sind sehr stark antiflogistisch. Das kann man zum Beispiel beim hs-CRP und an den Metalloproteinasen messen; haben wir auch im JACC publiziert. Das ist auf der Endstrecke des Gefäßverschlusses, da sind diese beiden Prozesse, Inflammation und Endothelfunktion, Unfähigkeit NO freizusetzen, ganz entscheidend. Für die frühen Phasen ist die Glykämie und das LDL-first-line sehr wichtig. Da schwächeln diese beiden Medikamente. Deswegen ist es gerade für diese fortgeschrittenen akuten inflammatorischen Prozesse im Plaque – da ist dieses Medikament, und das ist in allen molekularbiologischen Untersuchungen und mechanistischen Studien sehr schön nachweisbar, auch mit guten angiografischen Daten –, da ist der beste Benefit aufgrund dieser beiden Mechanismen.

Stephan Matthaei: Noch ein Aspekt von Herrn Kaiser – das ist wirklich ein spannender Aspekt, den Sie da aufbringen: Was ist der Effekt von Glitazonen bei Patienten, wo es eigentlich kontraindiziert ist? Da gibt es eine sehr schöne Arbeit von Herrn Masoudi, die in Circulation publiziert ist, die zeigt, dass selbst bei NYHA III und IV die Sterblichkeit unter Glitazon plus Metformin am wenigsten ausgeprägt war. Das ist ein ganz spannender Aspekt. Von daher muss man sehen, was sich in den nächsten Jahren entwickelt, ob wir nicht sozusagen den Leuten es vorenthalten, die es eigentlich bräuchten.

Moderator Peter T. Sawicki: Die Frage 1 ist damit beantwortet. Wir kommen damit zur Frage 2.

Marco Jost: Ein wichtiger Aspekt waren – das klang ja auch schon einmal an; der Bericht hatte bereits darauf hingewiesen –, die Follow-up-Zeiten. Es liegen Langzeiterfahrungen auch hinsichtlich der Herzinsuffizienz nicht ausreichend vor. Das wird auch in der von Herrn Löbner genannten Meta-Analyse von Lago (2007) diskutiert, dass eigentlich zu langfristigen

Auswirkungen keine Aussage gemacht werden kann. Auch Herr Wilcox, Autor einer der publizierten Studien zu PROactive, sagt ja, eigentlich ist die Zeit in der Studie zu kurz, um Aussagen über einen langfristigen Nutzen bzw. Schaden zu machen. Die Frage ist, wie Sie den Mangel an langfristigen Studien einschätzen. Oder besteht der nicht?

Erland Erdmann: Ganz simpel dazu: Die Kurven gehen langsam auseinander. Alle Kurven, die ich gesehen habe – sei es Schlaganfall, sei es nach Myokardinfarkt, sei es das Gesamtkollektiv, sei es dieser schreckliche Composite-Endpunkt, über den ich mich heute noch ärgere – gehen auseinander. Zu keiner Zeit, nach drei Jahren, ist eine Angleichung zu sehen. Jetzt können wir hypothetisieren, wie es nach sechs, acht und zehn Jahren ist. Aber es gibt keinen Hinweis dafür, dass die Kurven irgendwann wieder zusammengehen.

Moderator Peter T. Sawicki: Warum ärgern Sie sich über den Composite-Endpunkt?

Erland Erdmann: Hätten wir das gemacht, was ich damals als Kardiologe vorgeschlagen habe, nur Myokardinfarkt, nur Tod – Schlaganfall hatte ich gar nicht drin, also nur die beiden –, wäre das Ding hoch signifikant geworden.

Markolf Hanefeld: Und zwei Jahre länger.

Erland Erdmann: Der Studienleiter war damals Herr Dormandy. Das ist ein Gefäßchirurg. Der hat gesagt: Schlaganfall und Myokardinfarkt ist genau dasselbe. Das musst du lernen. Ich habe mich nicht durchgesetzt.

Kristian Löbner: Ich finde, Ihre Frage ist vollständig hypothetisch. Sie sticht in beide Richtungen. Genauso gut könnte man natürlich postulieren, dass nach einer längeren Beobachtungszeit der protektive Effekt der Glitazone noch stärker ausgeprägt ist.

Beate Wieseler: Ich glaube, es ging hier jetzt auch gar nicht um die Frage einer generellen Dauer des Follow-ups, sondern es ging spezifisch darum, ob für das Problem der Herzinsuffizienz das Follow-up lang genug ist. Diesen Punkt haben Sie ja auch schon angesprochen, Herr Erdmann. Wir sehen die erhöhte Rate an Herzinsuffizienzen, insbesondere an schwerwiegenden Herzinsuffizienzen. Da wäre die Frage, ob wir keine erhöhte Mortalität sehen, weil das Follow-up nicht lang genug ist.

Erland Erdmann: Das ist sehr unwahrscheinlich. In einer der Publikationen habe ich eine Kurve drin, wo das fast asymptotisch wird. Da haben wir die verfolgt, die eine Herzinsuffizienz bekamen und deswegen hospitalisiert wurden. Da haben wir die mit Pioglitazon und ohne Pioglitazon – Sie kennen wahrscheinlich die Kurven in einer der Publikationen ... Das geht fast asymptotisch. Das geht nicht weiter hoch. Deswegen glaube ich, dass das eher nicht der Fall ist. Im Übrigen ist das einer der Gründe, warum ich glaube, dass es keine echte Herzinsuffizienz ist, denn die müsste schlimmer werden.

Stephan Matthaei: Was heißt „langfristig“? Wo ist Ihre Definition? Wann gibt es eine langfristige Sicherheit? Das ist ein bisschen vage. Wir haben mit dieser Substanzgruppe die am besten untersuchte Gruppe in der ganzen Diabetologie. Über 30 000 Patienten sind dort eingeschleust. Ich muss Herrn Erdmann recht geben. Gerade in der RECORD-Studie, 3,75 Jahre, sehen wir zu Anfang auch diesen Dip und dann ein paralleler Verlauf der Herzinsuffizienz. Von daher meine ich: Wenn wir uns über Langfristigkeit unterhalten und über Sicherheit im Rahmen der OAD-Therapie, dann sind wir bei den Glitazonen am besten aufgehoben.

Moderator Peter T. Sawicki: Was meinen Sie mit „Langzeit“?

Marco Jost: Das ist nicht leicht zu definieren, was lange ist.

Thomas Kaiser: Das ist natürlich eine klinische Einschätzung. Ist die Nachbeobachtungszeit lang genug bei den Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz oder wie man es nennen möchte, was dort passiert ist, aufgetreten ist, um daraus entstehende Folgekomplikationen zu beobachten? Ich denke, das haben wir ausreichend besprochen.

Stephan Matthaei: Das ist ja auch wichtig. Das, was Herr Erdmann sagte, stimmt. Im ersten halben Jahr müssen wir auf die Patienten achten, Gewichtszunahme etc. Wenn danach nichts passiert, dann sind wir relativ sicher.

Moderator Peter T. Sawicki: Was heißt „lange“? Ich habe die Diskussion – ich bin ja bei der Diabetologie schon länger dabei – um die dauernde Verlängerung der UKPDS mitbekommen, wo man Daten hatte nach ein paar Jahren und sagte, das ist noch nicht lang genug. Anschließend war es immer noch nicht lang genug. Dann hat man zehn Jahre. Irgendwann ist halt die Mortalität 100 %, wenn man lange genug wartet.

Kristian Löbner: Ich glaube, die Frage, die Sie stellen, ist eine, die sich in der klinischen Realität nicht stellt. Wir diskutieren hier über Studienartefakte. In der klinischen Realität wird ein Patient, der unter einem Glitazon eine Herzinsuffizienz oder durch eine Flüssigkeitsretention demaskiert, vom Glitazon weggenommen. Damit ist die Frage der Langfristigkeit im Prinzip nicht mehr relevant. Ich glaube, in der klinischen Realität ist es ein Symptom, das sehr gut erkennbar ist, was man dem Patienten auch durchaus gut erklären kann. Wenn man das tut, was auch Herr Matthaei schon angesprochen hat, die Patienten darüber aufzuklären, in der ersten Zeit aufzupassen, dann stellt sich diese Frage gar nicht mehr in der gleichen Art und Weise, im Gegensatz zum Myokardinfarkt. Das ist wieder eine Erkrankung, die bis auf das Ereignis selber deutlich weniger vorhersehbar und deutlich weniger erkennbar für den Patienten ist, außer es passiert halt, und dann ist es zu spät.

Moderator Peter T. Sawicki: Wie lange dauert es denn bis zum Absetzen in der Praxis? Haben Sie dazu Daten?

Kristian Löbner: Wir haben keine Daten. Es gibt Daten darüber, dass die Flüssigkeitsretention durch Diuretika schnell beherrschbar ist. Nach dem Absetzen haben wir keine genauen Beobachtungsstudien bei diesen Patienten, die zeigen, wie lange das Ganze dauert. Aber es ist auf jeden Fall eine Sache, die reversibel ist.

Beate Wieseler: Was für mich an der ganzen Diskussion noch nicht aufgelöst ist, ist, warum, wenn alles so einfach zu diagnostizieren und zu behandeln ist, es dann in einer Studie unter guten klinischen Bedingungen zu diesen schwerwiegenden Herzinsuffizienzen und zu dem Unterschied, was schwerwiegende Herzinsuffizienzen angeht, kommt. Das beunruhigt mich etwas, dass die Ärzte, die in dieser Studie hoch kontrolliert die Patienten behandeln, trotzdem diese Bremse nicht gezogen haben. In der PROactive-Studie war es ja auch so, dass die Patienten von der Therapie heruntergenommen werden konnten, und sie wären nachbeobachtet worden. Das, was hier als eine einfache Lösung geschildert wird, ist selbst unter den hoch kontrollierten Bedingungen der PROactive-Studie nicht geschehen. Dann ist die Frage, was das für den Behandlungsalltag bedeutet. Wird das Problem dadurch größer?

Stefan Sauerland: Der Begriff „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ ist ja kein klinischer Befund, sondern es ist ein Begriff, der sich über die Regularien, nach denen Studien gemacht werden, erklärt. Dieser Begriff ist eben so festgelegt als eine Therapienebenwirkung, die eine Behandlung erfordert, die eine Verschlechterung des klinischen Zustands gegebenenfalls mit Folgeschäden beinhaltet. Allein dadurch, dass der Patient innerhalb einer Studie ein Diuretikum bekommt, ist im Prinzip das Kriterium eines SUE erfüllt, wenn ich das richtig sehe.

Moderator Peter T. Sawicki: So ganz einfach ist das nicht, Herr Sauerland. Wenn das so einfach wäre, dann würde ich ja einen Patienten nicht stationär einweisen. Wenn ich sage, der Patient kommt, hat ein Glitazon, ich gebe ihm ein bisschen Diuretikum, damit ist die Sache gegessen – gut. Aber irgendwie haben die Ärzte gesagt: Ich werde damit ambulant nicht mehr fertig. Ich weise den Patienten ins Krankenhaus ein. Das scheint dafür zu sprechen, dass es nicht in allen Fällen so ganz einfach ist.

Thomas Forst: Das ist genau der Punkt. Was ist schwerwiegend? Das ist eine Frage der Definition. Dass eine Herzinsuffizienz häufiger auftritt oder demaskiert wird unter Glitazon, ich glaube, dem widerspricht niemand, und das geben die Daten eindeutig her. Aber dass es schwerwiegender ist, ich glaube, das gibt es eben nicht her. Denn es hat sich eben gezeigt, dass die Mortalität nicht hochgeht, sondern dass es zwar zu mehr Krankenhauseinweisungen führt, was bei Herzinsuffizienzen häufig der Fall ist, aber es ist nicht durch die Herzinsuffizienzen, durch die Einweisung zu mehr Todesfällen oder sonstigen schweren Komplikationen gekommen. Das heißt: Was ist schwerwiegend, die Krankenhauseinweisung?

Moderator Peter T. Sawicki: Wir haben ja andere Medikamente, die zu Ödemen führen. Kalziumantagonisten machen das ja auch. Da kommt es in den Studien nicht zu vermehrter Krankenhauseinweisung.

Erland Erdmann: Per definitionem waren alle Herzinsuffizienzsymptome oder -zeichen serious, wenn der Patient in die Klinik eingewiesen wurde. Das haben wir so definiert, als wir das Studienprotokoll geschrieben haben. Insofern ist das erst einmal so zu akzeptieren. Dass die Patienten, die stationär eingewiesen worden sind, obwohl die vorher einen Myokardinfarkt hatten, gegenüber den Placebopatienten keine erhöhte Todesrate hatten, spricht gegen das Wort „schwerwiegend“, denn sonst hätte man annehmen müssen, dass es in eine schlimme Richtung geht. Das war aber nicht der Fall. Deswegen bleibe ich bei der Definitionsfrage. Wir haben das so definiert, aber Sie dürfen nicht in Ihren Bericht schreiben, es kommt vermehrt zu schwerwiegenden Herzinsuffizienzen, weil man dann denkt, mit denen geht es bergab. Das ist aber nicht der Fall. Man müsste schreiben, es kommt häufiger zu Krankenhausaufnahmen wegen Ödeme und -zeichen, aber deren Prognose ist nicht verschlechtert. Das ist ein Fakt.

Beate Wieseler: Ich möchte nur noch einmal die Definitionen bestätigen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind solche, die zu Krankenhauseinweisungen führen. Das ist per Definition in diesen Studien so. Das heißt, es waren Herzinsuffizienzen, die aus Sicht des Arztes ambulant nicht mehr beherrschbar waren, sondern zu Krankenhauseinweisungen führen. Da würde ich auch nach wie vor von „schwerwiegend“ reden. Das ist zunächst einmal die Definition. Zum anderen ist die Krankenhauseinweisung selbst durchaus ein schwerwiegendes Ereignis. Wir stellen ja dann durchaus dar, dass die Mortalität unter der Beobachtungsdauer der Studie nicht erhöht ist. Aber ich meine, wir müssen hier von schwerwiegenden Herzinsuffizienzen sprechen, weil es zu einer Krankenhauseinweisung kommt.

Erland Erdmann: Wenn jemand einen Herzinfarkt unter einem Medikament bekommt, dann hat er eine 40- bis 50-prozentige Letalität. Wenn aber einer eine Herzinsuffizienz unter diesem Medikament bekommt, hat er eine sehr geringe Letalität. Die ist nicht höher, als wenn er ein Placebo bekommen hat. Deswegen habe ich hier eingehakt.

Moderator Peter T. Sawicki: Gibt es Äquivalenzstudien zur Mortalität?

Erland Erdmann: Was meinen Sie mit „Äquivalenzstudien“?

Moderator Peter T. Sawicki: Sie sagten ja, es ist nicht höher.

Erland Erdmann: Ich habe hier die Abbildungen. Das habe ich auch im European Heart Journal publiziert. Die Leute, die verstorben sind, nachdem sie ins Krankenhaus kamen, entweder mit Pio oder mit Placebo, da ist die Letalität nicht unterschiedlich in diesen beiden Kollektiven.

Moderator Peter T. Sawicki: Meine Frage ist: Welchen Unterschied kann man damit ausschließen?

Erland Erdmann: Die beiden Kurven sind identisch, sogar ein bisschen besser für die Patienten, die Pio hatten. Ich kann Ihnen die Kurve zeigen. Ich habe das publiziert. Die Kurven sind identisch. Im Gegenteil: Es ist sogar eine günstigere Prognose für die Pio-Patienten. Das will ich aber nicht betonen.

Thomas Forst: Herr Sawicki, ich muss noch etwas zu Ihren Kalziumantagonisten sagen. Das sind Ödeme. Die Kalziumantagonisten dekomensieren keine Herzinsuffizienz. Das sind zwei verschiedene Mechanismen, über die wir hier reden. Das eine ist ein lokales Ödem, das andere ist eine Wasserretention, was zu Herzinsuffizienz führt. Das dürfen wir nicht mischen. Einfach zur Verteidigung der Kalziumantagonisten in dem Zusammenhang.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich habe die Kalziumantagonisten nicht so dargestellt, dass Sie sie verteidigen müssten.

Bernd Richter: Ich glaube, es ist ein Pseudodissenz. Es ist ein serious adverse event, aber die schwerwiegende Herzinsuffizienz ist eine klinische Bezeichnung. Dann muss man, wenn man auf die zur Krankhauseinweisung führende Herzinsuffizienz rekurriert, in der Differenz der PROactive-Studie... Damit ist das schon aufgelöst.

Stephan Matthaei: Eine Frage an Herrn Erdmann: Wie viel Prozent in der Verumgruppe, die Pio hatten und eingewiesen wurden, hatten danach weiter Pio bekommen? Wissen Sie das? Das würde ja darauf hinweisen, ob es an Pio oder an anderen Begleitumständen lag.

Erland Erdmann: Ich weiß nur, dass bei vielen Patienten das Pio weiter gegeben wurde. Aber ich kenne die genauen Zahlen nicht. Aber das haben wir publiziert.

Stephan Matthaei: Das wäre schon interessant.

Markolf Hanefeld: Es gibt ja im Grunde vier Wochen Nachbeobachtung von der PROactive-Studie, wo man eigentlich diese Frage ziemlich gut ablesen könnte.

Erland Erdmann: Ich weiß es nicht auswendig.

Reinhold Hübner: Die Frage, wie viel noch weiter Pio bekommen haben, lässt sich nicht so ohne Weiteres beantworten. Die Studie war ja verblindet. Sie hatten entweder Placebo oder Pio. In dem Moment wird wahrscheinlich nicht in jedem Fall eine Entblindung vorgenommen worden sein. Aber ich wollte noch einmal die Zahlen in Erinnerung rufen: In der Vergleichsgruppe, die Basistherapie und Placebo hatte, war die Rate von Herzinsuffizienz 4,1 %, in der Pio-Gruppe 5,7 %. Es waren also 1,6 % mehr. Auch in der Vergleichsgruppe war sie relativ hoch, 4,1 %. Das muss man mit ins Kalkül ziehen.

Moderator Peter T. Sawicki: Dann haben wir jetzt relativ ausführlich über die Frage 2 diskutiert. Jetzt kommt die Frage 3.

Marco Jost: Jetzt kommen wir zu Rosiglitazon. Da haben wir ja insoweit keine Angaben zu Herzinsuffizienzen im Rahmen der Zulassung. Wie wird es von den Anwesenden eingeschätzt, wenn man sich die Interimsanalysen der RECORD-Studie anschaut, die wir ja auch im Vorbericht diskutieren? Wir haben dort zwischen den Vergleichsgruppen keinen Unterschied in der Rate der Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Mortalität, aber ein statistisch signifikant höheres Risiko einer Herzinsuffizienz. Wir würden Sie das bewerten, wenn sich das final bestätigt?

Kristian Löbner: Wenn es sich final bestätigt, das ist auch eine Hypothese. Das ist eine Interimsanalyse, die im Moment noch viele Unbekannte enthält und nur dazu gedient hat, die Sicherheit von Rosiglitazon zu untermauern. Ich denke, das ist sehr effizient gelungen in dem primären Endpunkt, der ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Hospitalisation und Tod ist, sprich, wirklich alle serious events, die kardiovaskulär bedingt sind, gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und das obwohl, wie Sie richtig ausführen, die Rate von Herzinsuffizienzen erhöht war. Aber es wirkt sich nicht auf die Gesamtzahl von Krankenhauseinweisungen und Mortalität aus. Auch da kann man natürlich genauso die Hypothese weiterschwingen und sagen, wenn beim Zeitpunkt der Endauswertung der protektive Effekt der Rosiglitazone, der eine gewisse Zeit braucht, der auch in diesem Patientenkollektiv deutlicher zum Tragen kommt, dann könnte man auch postulieren, dass der Effekt möglicherweise besser ist. Aber wie gesagt, das ist rein spekulativ. Im Moment können wir nur sagen: In der RECORD-Interimsanalyse ist die kardiovaskuläre Sicherheit von Rosiglitazon bestätigt worden und es gab in dem primären Endpunkt keinen Unterschied, der statistisch signifikant gewesen wäre, zwischen Rosiglitazongruppen und den Vergleichsgruppen.

Moderator Peter T. Sawicki: Es wäre natürlich schöner, wenn Sie Studien ergebnisoffen durchführen und nicht, um die Sicherheit zu untermauern, nicht mit diesem Ziel.

Kristian Löbner: Das war das Ziel der Interimsanalyse gewesen.

Moderator Peter T. Sawicki: Es ist besser, Sie haben ein offenes Ziel und nicht ein festgelegtes Ziel.

Norbert Banik: Vielleicht kann man ergänzen: Es war nicht das Ziel der Interimsanalyse, sondern es war das Ergebnis der Interimsanalyse, die durchgeführt wurde, um ergebnisoffen die Sicherheit zu untermauern.

Moderator Peter T. Sawicki: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Nein.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 4:

Glitazontherapie bei Niereninsuffizienz

Marco Jost: Hier wird von den Stellungnehmenden angeführt, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz die auf dem Markt befindlichen Glitazone einen zusätzlichen Vorteil gegenüber anderen Antidiabetika aufweisen. Da wird ja auch aus den Fachinformationen angegeben, wann man Rosiglitazon und Pioglitazon einsetzen kann im Vergleich zu anderen Antidiabetika. Die bestehende Zulassung für die Glitazone ist ja die Grundlage der Nutzenbewertung. Entsprechend haben wir auch Studien berücksichtigt, nämlich die Studie von Jin 2007 mit dem Vergleich Pio plus Insulin versus Insulin und eine Studie von GlaxoSmithKline mit dem Vergleich Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff. Für die Studie von GlaxoSmithKline mit Rosiglitazon haben wir ja einen Hinweis auf einen Vorteil hinsichtlich Hypoglykämien dargestellt. In der Tat sollte im Bericht deutlicher hervorgehoben werden, dass es sich hierbei um Patienten mit einer Nierenerkrankung handelt. Generell sind nach unserer Sicht die Glitazone hinsichtlich Patienten mit Niereninsuffizienz nicht ausreichend untersucht. Es werden mehr Studien benötigt, um zum Beispiel auch Nutzen und Schaden einer Therapie gegenüber Gliniden bei den Patienten mit einer Niereninsuffizienz aufzuzeigen. Wie schätzen Sie die derzeitige Studienlage bei Patienten mit Niereninsuffizienz ein?

Kristian Löbner: Ich möchte zunächst zu dem Hinweis Stellung nehmen: Es ist gefordert, dass wir einen Vergleich zur Standardtherapie bringen. Sie fordern hier einen Vergleich zu einer Therapie, die ebenfalls alles andere als eine Standardtherapie ist, nämlich zu den Gliniden. Zu der Standardtherapie Sulfonylharnstoffe haben wir den Vergleich für Rosiglitazon erbracht. Sie haben ja richtig gesagt, dass Sie diesen Vorteil von Rosiglitazon durchaus in Ihrem Bericht würdigen. Das sollte deutlicher in das Fazit hinein. Da bin ich ausgesprochen Ihrer Ansicht.

Reinhold Hübner: Ergänzend zu dem Punkt: Alleine die Tatsache, dass in der Fachinformation eindeutig diese Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als Patientenkollektiv zugelassen sind bei Actos bis 4 ml pro Minute – das ist quasi an der Dialysegrenze –, ist Beleg genug, dass es Daten gibt. Es gibt pharmakologische Daten, Phase-1-Studien natürlich, an denen das gezeigt wird, dass Patienten mit Niereninsuffizienz den Wirkstoff erhalten können.

Aber ich möchte noch auf einen weiteren Punkt hinweisen. Es gibt auch Vergleichsstudien, zum Beispiel gegen Metformin, die Sie allerdings ausgeschlossen haben, weil sie die entsprechenden Einschlusskriterien nicht erfüllen können. Wenn ich Metforminkontraindikation postuliere, dann kann ich dagegen nicht vergleichen. Aber auch da gibt es Studien, die zeigen, dass Pioglitazon einen positiven Effekt auf den Albumin/Kreatinin-Quotienten hat, und das sowohl in der entsprechenden Studie 404 als auch in der entsprechenden Studie 409 aus diesem Quartett von vier Studien, was entsprechend

publiziert ist. Also auch dieser Mehrnutzen bei Patienten, die sonst unter Metformin eine Verschlechterung ihrer Nierenfunktion haben würden, ist eindeutig gezeigt und belegt.

Zu dem Punkt Dialyse laufen noch Studien, welche Dosis bei Patienten mit Dialysepflicht angebracht ist. Das wird noch kommen.

Kristian Löbner: Ich darf noch ergänzen: Ein deutlicher Hinweis darauf, dass für diese Patienten die therapeutischen Optionen sehr schmal sind – das weiß jeder, der sich damit beschäftigt hat –, ist ... Dass bei diesen Patienten diese Medikamente überhaupt zugelassen sind, ist schon ein deutliches Zeichen für die gute Datenlage.

Im Vergleich zu Gliniden darf ich noch ergänzen, wir haben auch in unserer Stellungnahme zwei Studien von Pistrosch et al. eingereicht. Eine davon vergleicht direkt mit einem Glinid in einem Cross-over-Design und zeigt unter anderem auch – dafür gibt es sehr gute Daten für beide Glitazone – eine deutliche Verbesserung der Mikroalbuminurie als ein Marker der diabetischen Nephropathie. Der Vergleich ist also gemacht worden und liegt Ihnen auch vor.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir haben die Albuminurie nicht als einen validen Surrogatparameter eingestuft.

Stephan Matthaei: Im klinischen Alltag – das wissen alle klinisch tätigen Kollegen am Tisch – ist es sehr hilfreich, wenn die Patienten nicht bei einer (akustisch unverständlich) von 60 aufhören müssen, ihre Pillen einzunehmen, sondern sozusagen mehr Spielraum haben, eine sichere Therapie durchführen zu können, ohne – das ist der entscheidende Punkt – Hypoerzeugung. Sie brauchen keine Blutzuckerteststreifen. Sie können extrem viel Geld sparen. Wenn Sie im HbA1c-Ziel sind mit einem Glitazon, wenn Metformin kontraindiziert ist, bei der Niereneinschränkung, dann ist es extrem hilfreich für die Patienten, nicht bei 60 aufhören zu müssen, sondern da mehr Spielraum zu haben. Das ist ein großer klinischer Vorteil.

Marco Jost: Eine Frage gibt es noch zu dem Bereich Niereninsuffizienz. Eine weitere Stellungnahme verweist auf die PROactive-Studie, und zwar die Publikation von Schneider, wo gesagt wird – ich zitiere:

„...die bei niereninsuffizienten Patienten darüber hinaus einen besonders vorteilhaften Effekt des Einsatzes von Pioglitazon auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz aufzeigt“.

Laut Angaben der Autoren gab es hier keine Interaktion zwischen Subgruppen und der Behandlung in den durchgeführten Lebenszeitanalysen für den primären und sekundären Endpunkt der PROactive-Studie. Nach unserer Bewertung liegt somit kein Nachweis vor, dass unterschiedliche Effekte bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz auftreten.

Entsprechend wären noch Studien durchzuführen. Wie beurteilen Sie diese post hoc durchgeführte Analyse der PROactive-Studie bei Patienten mit Niereninsuffizienz?

Erland Erdmann: Ich bin ja der letzte Autor dieser Studie. Ich bin kein Statistiker. Aber wir haben einen Statistiker diese Arbeit natürlich kontrollieren lassen. Es ist ja auch in einem sehr guten Journal publiziert. Es gab keine statistischen Probleme. Deswegen ziehe ich mich zurück, was die Statistik betrifft; das wissen Sie wahrscheinlich besser als ich. Wir haben bei der Publikation da keine Probleme gehabt. Herr Lehmacher ist der Statistiker unserer Universität, der das Ganze übersehen hat.

Zu der Untersuchung: Die Patienten, die die eingeschränkte Nierenfunktion hatten, die die schlechtere Prognose hatten als die, die eine gute hatten – das weiß jeder, die Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion haben eine schlechtere Prognose –, profitierten wieder mehr von der Pioglitazongabe. Das ist das Ergebnis. Ich will nichts Kausales und will nicht auf Endothel und dies und das und Albuminurie, das ist alles beside the point. Das Wichtige ist, sie hatten die bessere Prognose, was Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod angeht.

Marco Jost: Aber auch in der Publikation schreiben Sie ja, dass diese Daten durch weitere Studien bestätigt werden müssen.

Erland Erdmann: Das ist selbstverständlich. Es ist eine Subgruppenanalyse, die nicht präspezifiziert war. Das ist anders als bei Myokardinfarkt – das war präspezifiziert im SAP – und bei Schlaganfall – das war präspezifiziert. Hier war es nicht präspezifiziert.

Ulrich Gehrman: Kurz noch einmal generell zu den Subgruppenanalysen: Auch wenn es präspezifiziert gewesen wäre, dann ist der Subgruppeneffekt auch nicht nachgewiesen, wegen des Interaktionstests. Das möchte ich noch einmal betonen. Es gibt natürlich eine Tendenz, unterschiedliche scheinbare Effekte zwischen diesen Subgruppen, aber ob das Zufall ist oder nicht, das kann man nicht sicher sagen, genauso wie man ja sonst Effekte bewertet.

Erland Erdmann: Dazu will ich mich gar nicht äußern, denn das ist tatsächlich eine Post-hoc-Subgruppenanalyse, hypothesengenerierend.

Ulrich Gehrman: Auch bei den anderen, zum Beispiel Herzinfarkt, ist es genauso. Wenn der p-Wert zu hoch ist, dann ist ... Eine Tendenz ist da. Sie haben sich die beiden Subgruppen angeguckt. Aber es ist nicht sicher, ob das nicht im Bereich des Zufälligen liegt. Nur aus methodischer Sicht.

Erland Erdmann: Ich bin kein Statistiker.

Gerhard Kiel: Ich habe noch einen Nachtrag zur Frage, warum die Datenlage zu Patienten mit Niereninsuffizienz so dünn ist. Der Hauptgrund ist aus meiner Sicht ein methodischer. Sie fordern ja Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit Metformin oder mit Sulfonylharnstoffen. Eine solche Vergleichsstudie bei Niereninsuffizienz zu designen, ist

methodisch nicht möglich, weil man ja dann bei randomisierten Studien schon im Voraus weiß, dass man die Hälfte der Patienten einem erhöhten Risiko aussetzt. Deswegen sind die Hauptargumente für die Evidenz die Fachinformation und die Studien aus der Pharmakologie.

Moderator Peter T. Sawicki: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 5:

Verschiedenes

Von unserer Seite gibt es keine Fragen. Welche Aspekte sind für Sie von Bedeutung, die bis jetzt ungenügend dargestellt wurden, bitte über die Stellungnahmen hinaus?

Kristian Löbner: Ein ganz wichtiger Aspekt ist, dass im Moment im Bericht die Bedeutung der Hypoglykämien völlig unzureichend dargestellt ist. Es wurden auf dem letzten amerikanischen Diabeteskongress ADA zwei große Studien vorgestellt, wo – die Daten liegen Ihnen vor – noch einmal deutlich wurde, dass Hypoglykämien nicht nur ein Risikofaktor für Krankenhauseinweisungen sind, die auch gesundheitsökonomisch sehr bedeutsam sind, sondern auch ein Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Das ist bisher ein Aspekt, der kann in dem Vorbericht noch nicht diskutiert worden sein, sollte aber unbedingt in dem Endbericht deutlicher diskutiert werden, damit auch der Stellenwert der Hypoglykämien im Vergleich zu anderen unerwünschten Ereignissen für den G-BA klarer erkennbar wird.

Reinhold Hübner: Ich hatte einen Aspekt in meiner Stellungnahme erwähnt, den ich noch einmal ausführen möchte. Das ist ein fehlender Vergleich bezüglich der unerwünschten Ereignisse. Eines der patientenrelevanten Therapieziele ist es ja auch, weniger unerwünschte Ereignisse durch eine Medikation anzubieten. Es fällt auf, dass in dem Vorbericht sehr ausführlich die Nebenwirkungen der Glitazone abgehandelt werden, von Ödemen bis Gewichtszunahme und anderes. Es wird aber nicht auf die typischen Nebenwirkungen der sogenannten Standardmedikamente eingegangen, sei es nun Sulfonylharnstoffe, außer Hypoglykämie, und da auch nur mit eingeschränktem Blick, aber auch andere Nebenwirkungen. Denn in einer bestimmten Patientengruppe steht ja auch Metformin als Vergleich zur Disposition oder auch Insulin. Dagegen ist nichts verglichen worden. Gleichzeitig wird in dem Bericht nicht auf Unterschiede durch den Wirkmechanismus eingegangen, die auch unterschiedliche Effekte im Langzeiteffekt erwarten lassen. Ich erwähne jetzt nur das Wort β -„cell sparing effects“ bei Langzeitvergleichsstudien mit Sulfonylharnstoffen. Wenn solche Studien von vornherein aus methodischen Gründen wieder ausgeschlossen werden, weil Metforminunverträglichkeit nicht nachgewiesen wurde, dann kann man auch keinen Vergleich über die Langzeiteffekte zu SH machen.

Beate Wieseler: Zu den Nebenwirkungen zwei Anmerkungen: Sie haben ja bezüglich des Metformins auf gastrointestinale Nebenwirkungen hingewiesen. Dazu ist anzumerken, dass wir im Bericht keinen direkten Metforminvergleich haben. Deshalb ist das nicht drin. Bezüglich des Vergleichs zu Sulfonylharnstoffen nennen Sie als relevante Nebenwirkung kardiovaskuläre Ereignisse und Hypoglykämien. Diese unerwünschten Ereignisse werden ja im Bericht behandelt. Aus Ihrer Stellungnahme gehen jetzt keine relevanten Nebenwirkungen hervor, die wir im Bericht nicht behandelt hätten.

Markolf Hanefeld: Ich möchte an das anknüpfen, was Herr Hübner gerade sagte. Sie schreiben, dass die Insulinresistenz eine zentrale Rolle spielt in der Pathogenese und Progression des Diabetes und seinen Komplikationen. Aber dieser Aspekt kommt eigentlich überhaupt nicht heraus. Sie sind ja als Insulin-Sensitizer eingeführt worden und haben durch die Verbesserung der Insulinsensitivität eine ganze Menge – einige haben wir schon gehört – positive Effekte: Verbesserung Endothelfunktion, antiinflammatorische Wirkung. Sie senken auch den Blutdruck. Sie haben auf diese Weise und durch die Verbesserung der Endothelfunktion einen nephroprotektiven Effekt. Dieser komplexe Effekt auf die Komponenten, die eigentlich für die Komplikationen langfristig entscheidend sind – das haben gerade die ACCORD-Studie und die 13-Jahre-Ergebnisse der Steno-2-Studie gezeigt, dass die Glitazone wirklich herausragen –, kommt in Ihrem Bericht eigentlich nicht zur Geltung, obwohl Sie einleitend richtig sagen, es kommt darauf an, die Insulinresistenz sozusagen als die Achse des Bösen effektiv zu behandeln. Dieser Aspekt fällt völlig heraus.

Erland Erdmann: Darf ich einmal Herrn Gehrman fragen, ob denn die Interaktion in Bezug auf die Herzinsuffizienz geprüft worden ist? Möglicherweise könnte ich sagen, da ist auch gar kein Unterschied. So, wie er sagt, wenn etwas positiv ist, das akzeptiere ich nicht, so könnte ich sagen, wenn was negativ ist, das akzeptiere ich auch nicht.

Ulrich Gehrman: Das ist nicht überprüft worden. Man kann ja auch nicht nachweisen, dass keine Interaktion da ist. Man könnte höchstens umgekehrt nachweisen, dass eine da ist. Wir machen ja keinen Äquivalenztest auf Interaktionen. Natürlich könnte eine Interaktion da sein. Aber es geht ja immer darum, nachzuweisen, ob eine da ist.

Erland Erdmann: Man macht das also nur in eine Richtung?

Ulrich Gehrman: Ja, es sei denn, man würde Äquivalenztests machen. Aber dann müsste man erst vorher definieren, was relevante Unterschiede sind.

Thomas Forst: Ich habe eine Frage bezüglich des Wordings. In Ihren früheren Berichten zu den Insulinanaloga war immer die Reduktion der Hypoglykämien als ein relevanter Zusatznutzen definiert. Die Frage, die ich im Zusammenhang mit dem Glitazonbericht habe – Sie haben das ja auch dargestellt, dass in den Studien mit Metformin eine geringere Anzahl an Hypoglykämien waren; aber das wird im Weiteren immer nur noch als ein geringerer Schaden

definiert und nicht mehr als Zusatznutzen –, ist: Hat sich da – vielleicht habe ich etwas im Methodenpapier übersehen – etwas geändert?

Beate Wieseler: Es ist in der Tat so, dass da eine gewisse Klärung unserer Gedanken stattgefunden hat. Die Hypoglykämie ist ja kein erwünschter Effekt der Therapie, sondern ein unerwünschter Effekt, ist also kein Nutzenaspekt, sondern ein Schadensaspekt. Eine geringere Hypoglykämierate ist damit ein geringerer Schaden und nicht ein größerer Nutzen.

Moderator Peter T. Sawicki: Es ist mehr eine Präzisierung. Aber natürlich sind beide Begriffe kongruent. Ein Herzinfarkt ist immer ein Schaden. Die Vermeidung eines Herzinfarkts bei Risikopatienten ist natürlich ein Nutzen. Insofern kommt es darauf an, von welcher Seite man das beschreibt. Es geht mehr um das Wording und weniger um die Aussage an sich.

Bernd Richter: Kurz zu den Interaktionen, nicht, dass es protokollmäßig falsch verstanden wird: Eine Interaktion macht man nicht, weil man sozusagen dem bösen Angeklagten die Schuld nachweisen will, sondern es ist erst einmal prinzipiell ergebnisoffen und man muss sehen, wie die Daten zur Verfügung stehen und publiziert worden sind, weil ja – daran möchte ich erinnern – Subgruppenanalysen primär in der Regel hypothesengenerierend sind und Einflüssen von anderen Subgruppen wieder unterliegen. Deswegen laufen diese Interaktionsanalysen. Das hängt wieder von der Publikationslage letzten Endes ab, es sei denn, man hat die Originaldaten zur Verfügung. Dann könnte man natürlich alle Messungen machen.

Stephan Matthaei: Noch einmal zu dem Thema Hypoglykämie: Ich meine, dass es ganz zentral ist. Ich denke, es ist egal, ob Sie es nun in die Schublade „Nutzen“ oder „Schaden“ hineinpacken. Entscheidend für die Patienten ist, dass sie sicher zum Ziel kommen: HbA1c unter 6,5, unsere neue Leitlinie, evidenzbasierte, wo wir das vorschlagen, unter Vermeidung von Nebenwirkungen, zum Beispiel unter Vermeidung von Hypoglykämien. Zum Ziel kommen ohne Hypos, das ist entscheidend wichtig, egal in welcher Schublade das hier im IQWiG ist. Da haben wir mit den Glitazonen ein neues Tool, was uns hilft, das zu erreichen. Einmal haben wir langfristig mehr Sicherheit. Ein weiterer wichtiger Kostenaspekt ist sicherlich der, dass wir weniger Blutzuckertestungen brauchen. Das sind enorme Kosten, die pro Jahr auf uns zukommen. Das Zweite ist, dass wir pro Jahr etwa 30 Millionen Euro für die Hypoglykämien in Deutschland ausgeben. Da gilt es, entsprechend etwas einzusparen.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir haben keinen Auftrag für eine Kosten-Nutzen-Analyse. Das ist eine reine Nutzenbewertung.

Norbert Banik: Eine methodische Bemerkung zu den Interaktionstests, die wir hier ja auch schon öfters diskutiert haben: Es wäre trotzdem wünschenswert in dem Sinne, wie es auch Herr Erdmann gesagt hat, dass es ein einheitliches Vorgehen „Evidenzbewertung für Nutzen- und Schadensaspekte“ gibt. Ich weiß jetzt nicht im Einzelnen, wie es in den Fällen, die hier

diskutiert wurden, gelaufen ist. Aber wenn man von ungeplanten Subgruppenanalysen Evidenz ernst nehmen will über einen Hinweis hinaus, dann sollte das bei Nutzen- und Schadensaspekten mit der gleichen Methodik erfolgen.

Moderator Peter T. Sawicki: Zumal beide kongruent sind.

Kristian Rett: Noch einmal zum Thema Hypoglykämie: Ich will mich eigentlich von der semantischen Feinheit, ob jetzt mehr Nutzen oder weniger Schaden heilbringend ist, fernhalten. Tatsache ist, dass man im bisherigen Bericht der konkreten Patientengefährdung, die von einer sulfonylharnstoffinduzierten Hypoglykämie ausgeht, nicht adäquat gerecht wird. In dem Zusammenhang muss man auf die drei großen Studien, die auf dem amerikanischen Diabeteskongress publiziert worden sind, Rücksicht nehmen. Die einzige Studie, die noch nicht publiziert ist, nämlich die Veterans Administration Study, hat am klarsten von den dreien herausgearbeitet, dass vor tödlichen Ereignissen drei Dinge in multiplen Regressionsanalysen relevant sind, nämlich Alter, Diabetesdauer und das Merkmal Hypoglykämie. In den letzten drei Monaten vor dem tödlichen Ereignis kristallisieren sich diese drei Punkte als relevant heraus. Damit muss man unmittelbar ableiten, genau wie Herr Matthaei sagt: Die Vermeidung von Hypoglykämien muss wesentlich stärker in den Fokus der therapeutischen Strategie genommen werden. Wenn man jetzt Monotherapiestudien ignoriert, nimmt man auch nicht wahr, dass zum Beispiel in ADOPT unter Sulfonylharnstoff fast 40 % der Patienten eine Hypoglykämie hatten, während es mit Metformin und den Glitazonen etwa 10 % waren. Wir alle wissen von der Pathophysiologie, dass die beiden Substanzen für sich betrachtet keine Hypoglykämien hervorrufen können.

Moderator Peter T. Sawicki: Das war eine persönliche Bemerkung. Wenn das so stimmt, was du gesagt hast, dann müsste man natürlich überlegen, welche zusätzlichen Schäden durch Hypoglykämien, durch die sehr strengen Vorgaben mancher Leitlinien, sehr niedrige HbA1c-Zielwerte, erzeugt werden. Wenn man das schon diskutiert, muss man das natürlich ...

(zahlreiche Wortmeldungen)

Oje. Ich nehme das zurück.

Stephan Matthaei: Das ist ein spannendes Thema. Guck dir ADVANCE an. Kannst du sicher das Ziel erreichen, hast du einen Benefit, wenn du es sicher erreichst, keine Gewichtszunahme, keine Hypos.

Gerhard Kiel: Zum Thema Hypoglykämie, weil Sie gesagt haben, dass Sie das als fehlenden Schaden umdefiniert haben: Gelten dann dieselben Kriterien für die Suche nach relevanten Studien wie für den Nutzen? Denn ich finde, für eine Schadensdefinition müssen Sie die breitestmögliche Evidenz suchen. Zum Thema Hypoglykämie findet sich in fast allen Vergleichsstudien mit Sulfonylharnstoffen für die Pioglitazone die niedrigere Hypoglykämierate. Bei uns haben Sie ja nur eine Studie dafür als relevant erachtet. Sie

müssen also dann ein anderes Selektionsmerkmal nehmen, wenn Sie Schaden definieren. Dann muss man ja auf die Nebenwirkungen gucken und die breitestmögliche Evidenz suchen.

Beate Wieseler: Ich denke, dass wir auch für die Schadensaspekte eine Ergebnissicherheit erreichen wollen, weil wir das natürlich für einen relevanten Parameter halten. Gerade die Hypoglykämien sind ja in den von uns eingeschlossenen Studien, nämlich randomisierten kontrollierten Studien, gut abbildbar. Das sehen wir ja eigentlich in jeder Studie. Deshalb sehe ich da im Moment keinen Grund, auf Kosten der Ergebnissicherheit auf eine andere Evidenzbasis zurückzugreifen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herzlichen Dank für die ergänzenden Bemerkungen. Wir werden sicher über vergleichbare Themen und über das, was wir heute nicht ausdiskutieren konnten, bei anderen Erörterungen und darüber hinaus sprechen können.

Es bleibt mir, Ihnen für die engagierte Diskussion und Ihre differenzierten Beiträge zu danken, die sicherlich für unsere Umarbeitung des Vorberichts zum Abschlussbericht sehr hilfreich sein werden.

Ich wünsche Ihnen alles Gute für die verbleibenden Tage der Woche. Auf Wiedersehen.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen | A 2 |
| A 1.1 Deutsche Diabetes Gesellschaft | A 2 |
| A 1.2 Deutscher Diabetiker Bund e. V. | A 6 |
| A 1.3 Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH..... | A 12 |
| A 1.4 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | A 15 |
| A 1.5 Takeda Pharma GmbH (Stellungnahme I)..... | A 43 |
| A 1.6 Takeda Pharma GmbH (Stellungnahme II) | A 51 |
| A 1.7 Takeda Pharma GmbH (Stellungnahme III)..... | A 64 |
| A 1.8 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V..... | A 73 |
| A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen..... | A 78 |
| A 2.1 Erdmann, Erland, Prof. Dr. | A 78 |
| A 2.2 Forst, Thomas, Prof. Dr..... | A 87 |
| A 2.3 Hanefeld, Markolf, Prof. Dr..... | A 92 |
| A 2.4 Seufert, Jochen, Prof. Dr. | A 96 |

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Deutsche Diabetes Gesellschaft

Autoren:

Klein, Harald, Prof. Dr.

Joost, Hans-Georg, Prof. Dr.

Kerner, Wolfgang, Prof. Dr.

Matthaei, Stephan, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Harald Klein

Bergmannsheil Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum



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

Ausschuss Pharmakotherapie

Prof. Dr. Harald Klein / Vorsitzender
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum
Bergmannsheil

- Klinikum der Ruhr-Universität Bochum -

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Tel.: 0234/302-6400 od. -6401

Fax: 0234/302-6403

Internet: www.ddg.info

Stellungnahme vom 02.07.08 der DDG zum Vorbericht des IQWiG

„Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“

Auftrag A05-05A

Mit dem Vorbericht A05-05A „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ legt das IQWiG mit 468 Seiten ein sehr umfangreiches Dokument zum Ferienbeginn vor. Die DDG hält die wesentlichen Schlussfolgerungen – trotz einiger methodischer Mängel (siehe unten unter 4.) - für korrekt, warnt aber vor dem Mißverständnis, dass der Vorbericht, speziell dessen abschliessender Kommentar, im Sinne einer Verzichtbarkeit für die Glitazone gewertet werden könnte.

1. Der Vorbericht zeigt, dass Glitazone, insbesondere in Kombination mit Metformin, gegenüber Sulfonylharnstoffen einen deutlichen Zusatznutzen haben. Dieser Zusatznutzen besteht in der Vermeidung von Hypoglykämien und ist ein großer Vorteil für viele Patienten, die unter einer mit Hypoglykämierisiko einhergehenden Therapie ihren Beruf nicht ausüben könnten oder sich und andere gefährden würden (Beispiele: Busfahrer, Dachdecker, Pilot, Maschinenführer). Darüber hinaus sind Hypoglykämien ein nicht unerheblicher Kostenfaktor (allein Krankenhauskosten in Deutschland 1997-2000 > 30 Mio €/Jahr [1]) und können zu Einschränkungen von Therapie- und Lebensqualität führen. Schließlich gibt es im Rahmen der gerade bekannt gewordenen ACCORD, ADVANCE und VADT-Studien Hinweise dafür, dass häufigere Hypoglykämien für ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko von Personen verantwortlich sein könnten, die eine vorbestehende koronare Herzerkrankung haben und bei denen der Blutzucker bis in den Normbereich gesenkt wird. Die Vermeidung von Hypoglykämien ist somit ein entscheidender Vorteil der Glitazone gegenüber Antidiabetika, die mit einem solchen Hypoglykämierisiko behaftet sind. Die o.g. Nutzen/Schaden Abwägung unter Berücksichtigung individueller beruflicher und sonstiger Aspekte wird daher bei einem Teil der Patienten auch beim Stand der heutigen Datenlage positiv für ein Glitazon ausfallen.
2. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz bieten die auf dem Markt befindlichen Glitazone (Rosiglitazon: „vorsichtige“ Anwendung bei Kreatinin Clearance < 30 ml/min, Pioglitazon: bis Kreatinin Clearance > 4 ml/min, keine Dosisanpassung

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2008/2009: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), Prof. Dr. M. Kellerer (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. M. Nauck (Tagungspräsident 2010), Prof. Dr. M. Tiedge, Dr. E.-M. Fach

Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, **Stellv. Geschäftsführer:** R. Weichbrodt

Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, **Finanzamt:** Bochum-Mitte, **St.-Nr.:** 306/5792/0410

Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,

IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E

nötig, allerdings wegen fehlender Information kontraindiziert bei Dialyse) einen zusätzlichen Vorteil gegenüber anderen Antidiabetika (Metformin: kontraindiziert bei Kreatinin Clearance < 60 ml/min, Sulfonylharnstoffderivate kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz).

3. Dem Zusatznutzen durch eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkt und Schlaganfall in der PROaktiv-Studie wird im Vorbericht der Hinweis auf einen Schaden durch erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz entgegengestellt. Hier sollte berücksichtigt werden, dass die Glitazon-verursachte Herzinsuffizienz Flüssigkeits-Retention bedingt ist, eine relativ günstige Prognose hat [2, 3] und durch Beachtung der Kontraindikationen sowie Nachbeobachtung begrenzt ist.
4. Das IQWiG hat bei seiner Analyse nur einen kleinen Teil (19) der verfügbaren Studien berücksichtigt. Insbesondere wurden Studien ausgeschlossen und in einem Anhang (I) als „Studien mit unklarer Anwendbarkeit“ unabhängig bewertet, bei denen die Glitazone nicht nach dem deutschen Zulassungsstatus appliziert wurden (z.B. als Monotherapie bei Patienten, die keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Metformin hatten; siehe hierzu auch Stellungnahme der DDG zum Berichtsplan). Diese Selektion hat keine wissenschaftliche Basis und verzerrt die tatsächlichen Datenlage, auch wenn der Bericht dies bestreitet. Dies wird deutlich bei der Nichtberücksichtigung der ADOPT [4]- Studie. Ihr Ergebnis, die Überlegenheit von Rosiglitazon im Vergleich zu Metformin und Glibenclamid bei der langfristigen Diabeseinstellung ist durchaus klinisch relevant und könnte, bei entsprechender Herausforderung einer Insulintherapie, auch ökonomisch relevant sein.

Zusammenfassung: Glitazone sind nach den im Bericht zitierten klinischen Studien Arzneimittel mit einem belegten Zusatznutzen für einen Teil der Patienten, insbesondere für diejenigen, die eine Hypoglykämie-freie Therapie benötigen; deshalb sind sie als second-line Antidiabetika unverzichtbar. Sie haben zudem – wie für wirksame Medikamente nicht anders zu erwarten – spezifische Nachteile. Ihr Einsatz oder die Verwendung alternativer Substanzgruppen hängt daher von der Abwägung des jeweiligen Nutzen/Risikoprofils beim individuellen Patienten ab. Der Vorbericht ist trotz des Ausschlusses relevanter Studien mit dieser Schlussfolgerung kompatibel und kann die Nutzen-Risiko-Abwägung mit seiner detaillierten Analyse des Für und Wider unterstützen.

Literatur:

1. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH (2002) Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 25, 2109
2. Erdmann E, Charbonnel, Wilcox RG et al. (2007) Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease. *Diabetes Care* 30, 2773-2778

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2008/2009: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), Prof. Dr. M. Kellerer (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. M. Nauck (Tagungspräsident 2010), Prof. Dr. M. Tiedge, Dr. E.-M. Fach

Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, **Stellv. Geschäftsführer:** R. Weichbrodt

Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, **Finanzamt:** Bochum-Mitte, **St.-Nr.:** 306/5792/0410

Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,

IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E

3. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA et al. (2007) A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 49, 1696-704.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group (2006) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006 355, 2427-43 (im Vorbericht zitiert)

Für den Pharmakotherapieausschuss der Deutschen Diabetes Gesellschaft:

Prof. Dr. med. H. G. Joost, Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Mitglied des Ausschusses

Prof. Dr. med. S. Matthaei, Diabetes-Zentrum Quakenbrück, Mitglied des Ausschusses

Prof. Dr. W. Kerner, Diabetes Zentrum, Klinikum Karlsburg, Mitglied des Ausschusses

Prof. Dr. med. Harald Klein, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Ruhr Universität Bochum, Vorsitzender des Ausschusses

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2008/2009: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), Prof. Dr. M. Kellerer (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. M. Nauck (Tagungspräsident 2010), Prof. Dr. M. Tiedge, Dr. E.-M. Fach

Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, **Stellv. Geschäftsführer:** R. Weichbrodt

Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, **Finanzamt:** Bochum-Mitte, **St.-Nr.:** 306/5792/0410

Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,

IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E

A 1.2 Deutscher Diabetiker Bund e. V.

Autoren:

von Lilienfeld-Toal, Hermann, Prof. Dr.
Möhler, Dieter

Adresse:

Prof. Dr. Hermann von Lilienfeld-Toal
Deutscher Diabetiker Bund e. V.
Goethestr. 27
34119 Kassel

Deutscher Diabetiker Bund · Goethestraße 27 · 34119 Kas-

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht A05-05A
Prof. Dr. med. Peter Sawicki
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Ihr Ansprechpartner:

Prof. Dr. med Hermann von
Lilienfeld-Toal
Vors. des wissenschaftlichen
Beirats des DDB
Tel.: 06051/872293
Fax: 06051/872292
E-Mail: hermann.lilienfeld@mkkliniken.de

Kassel, 11.07.2008

**Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes
e. V. zum Vorbericht „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
Auftrag des IQWiG A05-05A vom 05.06.2008**

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Folgenden nehmen wir wie folgt Stellung zu Ihrem Vorbericht.

Vorausgehende Bemerkung:

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine durch unterschiedlichste Störung erzeugte Stoffwechselerkrankung. Diese Tatsache hat zur Folge, dass die verschiedenen betroffenen Patienten unterschiedlich auf mögliche Medikamente reagieren. Es ist in der Medizin gut bekannt, dass sowohl orale Antidiabetika als auch die verschiedenen Insulinpräparate zu einem unterschiedlichen Effekt bei Mitgliedern dieser Patientengruppe führen. Aus diesem Grunde halten wir es für richtig, dass für die Versorgung von Diabetikern möglichst viele verschiedenste Medikamente zur Verfügung stehen. Andererseits denken wir, dass kleine Unterschiede in der Wirkung von Medikamenten bei Behandelten im Vergleich zu Kontrollgruppen verdecken, dass einzelne Betroffene unter Umständen dramatisch durch diese Medikation profitieren. Dieses wird durch die fehlende Wirkung bei anderen statistisch unsichtbar gemacht.

Unter diesem Blickwinkel geben wir folgende Stellungnahme ab.

Nach unserem Dafürhalten ist es erforderlich, auch die Namen der externen Sachverständigen die involviert wurden, bekannt zu geben. Eine fehlende Bekanntgabe entspricht nicht der Wissenschaftlichkeit, der das Institut vom Gesetz verpflichtet ist.

Seite 2, 1. Absatz

Hier wird die ACCORD-Studie zitiert, und es wird der Gedanke vorgetragen, dass nicht zwangsläufig eine stärkere Senkung von Blutzuckerwerten das Risiko für Diabetesfolgekomplicationen senkt.

Die vor kurzem im New England Journal of Medicine ((2008:358:2545-2559) vollständig publizierte ACCORD-Studie sowie die folgende Studie lassen diese Aussage nicht zu. Die negativen Effekte in der ACCORD-Studie sind wahrscheinlich Folge der hohen Inzidenz von schweren Hypoglykämien, und die Überlegung die hier belegt werden soll gilt mit größter Wahrscheinlichkeit nur in der Extremsituation: sehr schlecht eingestellter Diabetes bei ausgeprägter Makroangiopathie. Unerträglich und ausgesprochen unwissenschaftlich ist es, eine Studie die noch gar nicht publiziert wurde, als Argumentation anzuführen. Als für ein wissenschaftliches Werk geradezu bizarrer Beleg ist die Literaturstelle 14, die für die ACCORD-Studie hier aufgeführt wird, vorhanden: Es handelt sich nicht einmal um eine Tertiärliteratur, allenfalls um Quartärliteratur: Ein Zitat aus der „Ärztezeitung“.

Seite 11, oberste Zeile:

„In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich RCT`s als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein“: Diese Überlegung ist nicht logisch. Die Verknüpfung daher die eine Kausalbeziehung zu dem vorangegangenen Gedankengang, dass die aufgeführten Zielgrößen durch RCT`s ist nicht schlüssig. Im Gegenteil hierzu ist es eine freie Entscheidung des IQWiG, nur RCT`s anzuerkennen. Hierzu liegt bereits eine ausführliche kritische Diskussion in der Öffentlichkeit vor, auf die wir uns nur beziehen. Es wäre nur wissenschaftlich korrekt, wenn das IQWiG aus dieser Diskussion lernen würde.

Seite 33-34 + Seite 36: Tabelle über zahlreiche Studien, die nicht in den Studienpool aufgenommen wurde. Die häufigste Begründung für den Ausschluss war die Tatsache, dass als Indikation für die Gabe der Gitazone nicht eine Metforminunverträglichkeit voraussetzung war.

In der Tat entspricht dieses der aktuellen deutschen Zulassungslage, und der Ausschluss ist der Logik des IQWiG konsequent. Hierzu muss aber folgendes kritisch

angemerkt werden. Die Zulassungslage in Deutschland kann sich ändern. Ein Beispiel hierfür ist die Zulassung von Pioglitazon zur gleichzeitigen Therapie mit Insulin. Da hier eine Gesamtbewertung einer Substanzgruppe vorgenommen werden soll ist es unsinnig sich an der aktuellen Zulassungslage zu orientieren, auch wenn dieses für das IQWiG und den Gemeinsamen Bundesausschuss als öffentliche Einrichtungen eine gewisse juristische Logik enthält. Inhaltlich ist es aber falsch. Aus Sicht derer, die von den Medikamenten profitieren werden, ist ein umfassenderes Betrachten der Fragestellung wichtig. Die Zulassungslage könnte in naher Zukunft sich ändern.

Seite 116, folgende:

Aufstellung der Effekte des Einsatzes von Pioglitazon und Rosiglitazon auf das HbA1c.

Praktisch durchgehend lassen sich für die eingeschlossenen Studien Verbesserungen des HbA1c im Vergleich zu Kontrollgruppen nachweisen. Es handelt sich offensichtlich um Medikamente, die sehr gut für die Therapie des Diabetes geeignet sind. Diesen Umstand verwässert der Vorbericht, indem auf Seite 139 eine Überlegung angestellt wird, die scheinbar auf die Alternative: Ist es besser, häufige Hyperglycämien zu haben, oder ist es besser ein niedrigeres HbA1c aufzuweisen, diese Frage wird ohne weitere Begründung aus freien Stücken vom IQWiG in dem dritten Absatz auf der Seite 139 gewissermaßen entschieden, indem behauptet wird es sei gewichtiger, wenn ein Auftreten von Hypoglycämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung eintritt, als ein Unterschied in der langfristigen Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglycämien. Uns ist keine Literatur bekannt, in der dieses begründet werden könnte, außerdem werden hier Äpfel mit Birnen, der genauer formuliert, der Teufel mit dem Beelzebub verglichen.

Da auf der gleichen Seite die Frage von Hypoglycämiehäufigkeiten behandelt wird sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass auch leichte Hypoglycämien ein wichtiger Indikator für die Qualität der Behandlung unter einem Diabetesmedikament ist.

Da beispielsweise unter Pioglitazon niedrigere HB A1c Werte erzeugt werden können (siehe etwa Seite 193) aber weniger Hypoglycämien (siehe etwas Seite 208) handelt es sich bei dieser Substanz offensichtlich um ein sehr gutes Antidiabetikum, bei dem die vorher angestellte negative Alternative: Keine HB A1c Wirkung aber wenig Hypoglycämien/befriedigende HB A1c Senkung aber unterschiedliche Hyperglycämieraten nicht angewendet werden muss

Seite 214, letzter Satz im obersten Absatz:

Hier wird über die Auswertung der PRO-aktiv-Studie die wissenschaftlich richtige

Überlegung angestellt, dass es sinnvoll gewesen wäre den Endpunkt etwas anders zu wählen. Für die hier durchgeführte Nutzenbewertung durch das IQWiG wäre allerdings etwas weitergehende Analyse der Daten sinnvoll: Man kann nämlich an Hand der Einzelpunkte dieses kombinierten Endpunktes herausfinden, dass alleine der Eingriff an den peripheren Arterien bei der Pioglitazon behandelten Gruppe häufiger aufgetreten ist. Dieses könnte auch als Zeichen dafür gedeutet werden, dass hier von Seiten der behandelten Ärzte „noch“ eine therapeutische Option gesehen wurde. Alle übrigen -so zu sagen spontan verlaufenden - Teilaspekte des kombinierten Endpunktes waren zu Gunsten des Präparates verlaufen. Eine Bewertung sollte daher die nicht ganz erreichte Signifikanz entsprechend bewerten.

Seite 214, gleiche Seite: Aller letzter Satz

„Eine breite Anwendung von Glitazonen bei Patient mit Diabetes mellitus Typ könnte diese Zahl möglicherweise noch deutlich erhöhen „ (hier wird Bezug genommen auf die Herzinsuffizienz die mit 317000 Fällen im Jahr 2006 die häufigste Diagnose in Deutschland war, die zu einer Vollstationären Krankenhausbehandlung führte). Dieser Satz ist völlig unwissenschaftlich und polemisch und gehört nicht in die hiesige Bewertung. Wenn man einen Nutzen eines Medikamentes beurteilen will, dann kann man sich nicht alleine auf die negativen Auswirkungen konzentrieren: Es ist wie im weiteren Text ja auch dargestellt, durchaus möglich, dass die positiven Effekte für Diabetiker die zum Beispiel einen Apoplex durchgemacht haben grundsätzlich gelten. Hier wäre so zu sagen eine NNT von 2 anzusetzen, bei immerhin innerhalb des Studienzeitraumes der Proaktivstudie von 3 Jahren jeder zweite Apoplex im Vergleich zu der Kontrollgruppe bei Diabetikern unter Pioglitazon nicht auftrat. Darf man fragen, wie hoch die NNH (Number needed to harm) ist, bei der eine Vergleichsweise schwere Herzerkrankung zu einem Krankenhausaufenthalt führt? Eine solche Überlegung wäre an dieser Stelle richtig, sie fehlt aber. In der Tat war in der PROaktiv-Studie die Rate der kardialen unerwünschten Ereignisse gleich zwischen Pioglitazon und nicht Pioglitazon behandelten Patienten.

Auf Seite 219 wird das Fazit der vorliegenden Studie gezogen:

Das Glas ist nicht halb voll sondern halb leer. So findet sich wie im ersten Satz zu lesen mit einer Ausnahme kein Nutzen. Wir denken diese Aussage muss genau umgedreht dargestellt werden. Es konnten in einer guten Studie Hinweise auf einen Nutzen gefunden werden. Im folgenden Text des ersten Absatzes ist dieses ja ausreichend dargestellt.

Diese Formulierung des IQWiG belegt nach unserer Einschätzung die Voreingenommenheit des Autors.

Ein weiterer Hinweis auf die Voreingenommenheit des Autors dieser Seite ist das dick gedruckte Hervorheben von negativen Aspekten wie, dass schwerwiegende und nicht schwerwiegende Herzinsuffizienzen leichter unter Pioglitazon als ohne Pioglitazon auftreten würden, was dick gedruckt erscheint und im Gegensatz der eben zitierten Beurteilung auf Seite 215 steht.

Die positive Auswirkung der Hba1c Senkung wird durch die bereits oben diskutierte Verknüpfung zu der Häufigkeit von Hypoglykämien hier im Fazit entwertet.

Abschließender Kommentar:

Seite 220: Nach diesem Kommentar weist der Einsatz des Glitazons Pioglitazon therapeutische Vorteile für den Diabetiker auf.

Mit freundlichen Grüßen

Dieter Möhler
Stellvertretender Bundesvorsitzender

Prof. v. Lilienfeld-Toal
Vorsitzender des
Wissenschaftlichen Beirates des DDB

A 1.3 Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH

Autoren:

Rett, Kristian, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Kristian Rett
Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH
Aukammallee 33
65191 Wiesbaden

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien.

Der Vorbericht interpretiert die PROactive-Daten zum **Schlaganfall** bei Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese als „Hinweis für einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung“ (7 Fazit, S. 219, Absatz 1). Hierzu ist aus formalen Gründen kritisch anzumerken, daß es sich um eine post-hoc Subgruppenanalyse eines prospektiv geplanten Endpunkts handelt. Daß das Ergebnis unter dem klinischen Aspekt des patientenrelevanten Endpunkts ebenso überraschend wie überzeugend ist, darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß es lediglich hypothesengenerierend ist.

Die „gemeinsame Betrachtung von **Hypoglykämien** und der langfristigen Blutzuckersenkung“ (7 Fazit, S. 219, Absatz 4) führt von einem zentralen Vorteil der Glitazone gegenüber den Sulfonylharnstoffen weg: Glitazone verursachen per se (ebenso wie Metformin) keine Hypoglykämien. Dieses wird u.a. aus der ADOPT-Studie deutlich, in der die Hypoglykämie-Rate unter Glibenclamid mit 38,7 % fast vierfach über der von Metformin (11,6 %) und Rosiglitazon (9,8 %) liegt. Der hypothesengenerierenden Potenz der ADOPT-Studie, die auch z.B. am Thema Frakturhäufigkeit akzeptiert ist, wird das IQWiG durch die Einordnung in die Kategorie „Studien unklarer Anwendbarkeit“ nicht gerecht.

Vor dem Hintergrund der unter 2.1. bis 2.4. genannten Studien muß die Hypoglykämie in höherem Maße als eigenständiges Gesundheitsrisiko erkannt werden. Im Fazit des Vorberichts werden nur Daten diskutiert, in denen Glitazone als Metformin-Kombinationspartner gegenüber Sulfonylharnstoff als Metformin-Kombinationspartner Hinweise bzw. Belege für einen Zusatznutzen „geringeres Hypoglykämierisiko“ liefern. Gerade die 2.1. bis 2.4. genannten Studien zeigen, daß das Merkmal „geringeres Hypo-glykämierisiko“ zur Vermeidung patientenrelevanter kardiovaskulärer Endpunkte in seiner Bedeutsamkeit bislang unterschätzt wurde. Mit der bisherigen Interpretation der zum Thema Hypoglykämien vorliegenden Daten verharmlost das IQWiG das Gefahrenpotenzial, das von der Sulfonylharnstoff induzierten Hypoglykämie ausgeht.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien.

Mehrere Studien, die im Vorbericht noch als „laufend“ genannt werden, sind zwischenzeitlich publiziert (2.1., 2.2., 2.4.; bzw. vorgetragen und als Abstract bzw. Pressemitteilung veröffentlicht: 2.3.). Diese Studien werden die künftige therapeutische Strategie nachhaltig verändern und haben es verdient, adäquat berücksichtigt zu werden.

2.1. **ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) -Studie**

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0802743v1.pdf>

In der ACCORD-Studie (n=10.251) nahmen im Therapiearm der aggressiven HbA_{1c}-Strategie 92% der Patienten (n=4.718) ein Glitazon ein gegenüber 58% in der Kontrollgruppe (n=2.971).

2.2. ADVANCE-Studie

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0802987v1.pdf>

In der ADVANCE-Studie (n=11.140) nahmen im Therapiearm der aggressiven HbA_{1c}-Strategie 17% der Patienten (n=947) ein Glitazon ein gegenüber 11% in der Kontrollgruppe (n=613).

2.3. VA Diabetes Studie (VADT; Veterans Affairs Diabetes Trial of Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2)

Pressemitteilung zum VA Diabetes Trial

<http://professional.diabetes.org/UserFiles/File/Scientific%20Sessions/2008/Media%20Page/On%20Site%20Releases/VA%20Study%20FINAL2%20press%20release.pdf>

VADT hat 1.791 Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus über 7,5 Jahren beobachtet. Im Therapiearm der aggressiven HbA_{1c}-Strategie nahmen 72% der Patienten ein Glitazon ein gegenüber 62% in der Kontrollgruppe.

Allen unter 2.1. bis 2.3. genannten Studien ist somit gemeinsam, daß Glitazone in relevantem Ausmaß Bestandteil der Therapie waren.

Alle unter 2.1. bis 2.3. genannten Studien kommen zu dem Ergebnis, daß makro-vaskuläre Endpunkte durch intensive Blutzuckereinstellung nicht verhindert werden. In Subgruppen-Analysen ergaben sich Hinweise auf geringeres Ereignisrisiko für Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} ≤ 8% (ACCORD) bzw. ohne vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse (ACCORD).

Diabetesdauer und Hypoglykämien haben sich als Prädiktoren für das Auftreten kardio-vaskulärer Todesfälle herausgestellt (VADT).

2.4. PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation)

PERISCOPE hat bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und 30-50%iger Koronarstenose (80% Statin-Vorbehandlung) gezeigt, daß mit Pioglitazon im Vergleich mit Glimepirid über einen Behandlungszeitraum von 18 Monaten die Progression der Atherosklerose (change in percent atheroma volume, PAV), gemessen mittels intrakoronarem Ultraschall, IVUS) relevant verlangsamt wird. Es handelt sich zwar um experimentelle Daten und mit PAV um einen Surrogatparameter, allerdings hat die Arbeitsgruppe des Erstautors wiederholt vergleichbare Studien mit unterschiedlichen Statinen publiziert, die keinen vergleichbar günstigen Effekt auf das PAV hatten.

Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski L, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008;DOI:10.1001/jama.299.13.1561.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität, kein Kommentar

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

A 1.4 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Autoren:

Seidel, Daniela, Dr.

Löbner, Kristian, Dr.

Banik, Norbert, Dr. Dr.

Lützelberger, Uwe

Adresse:

Uwe Lützelberger

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Theresienhöhe 11

80339 München



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG · D-80700 München

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen – IQWiG
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Stellungnahme zum Vorbericht A05-05A
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

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

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

Med Info & Service Center
Montag – Freitag 8 bis 20 Uhr

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

e-mail: service.info@gsk.com
e-mail: medizin.info@gsk.com

Tel DW: - 8298
Fax-DW: - 98298

11. Juli 2008

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht A05-05A (Glitazone) vom 05. Juni 2008

Sehr geehrter Herr Sawicki,

beiliegend senden wir Ihnen unsere Stellungnahme zum Vorbericht „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ (Auftrag A05-05A).

Im Wesentlichen sehen wir Ergänzungsbedarf für das Fazit der Nutzenbewertung bei folgenden Punkten:

- Berücksichtigt werden sollten Langzeitdaten zur Behandlung von Diabetespatienten mit Rosiglitazon aus der ADOPT-Studie, die die Überlegenheit von Rosiglitazon über sowohl Metformin als auch Glibenclamid bezüglich der langfristigen Blutzuckereinstellung in der Monotherapie zeigte.
- Der herausgearbeitete Zusatznutzen von Rosiglitazon in Bezug auf Hypoglykämien in der Zweifach-Kombination mit Metformin sollte auch für die Monotherapie und die Dreifach-Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff beschrieben werden.
- Hinweise auf Zusatznutzen von Rosiglitazon in Bezug auf die Patienten-relevanten Therapieziele „Therapiezufriedenheit“ und „Hospitalisierungen“ sollten aufgenommen werden.

Mit freundlichen Grüßen

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

ppa.


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

i. V.


Uwe Lützelberger
Leitung Erstattung & Gesundheitsökonomie
Corporate Affairs & Business Support

Anlagen

**Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG zum Vorbericht
(Auftrag A05-05A, vom 05.06.2008, veröffentlicht am 16.06.08)**

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ (A05-05A) nimmt GlaxoSmithKline wie folgt Stellung:

1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Auf folgende Studien, die im Vorbericht zur Nutzenbewertung A05-05A erwähnt werden, wird im Detail eingegangen:

- ADOPT (1)
- HOE901/4014 (2) (Rosiglitazon/SH/Met vs. Insulin Glargin/SH/Met)
- AVM 100264, zwischenzeitlich publiziert (3)
- Bailey 2005 (4)
- RESULT (5,6)
- RECORD (7)
- VADT (8,9)
- ACCORD (10,11)

Zur Interpretation dieser Studien wird jeweils auf die patientenrelevanten Therapieziele des Vorberichts Bezug genommen. Die daraus abgeleiteten von GSK als erforderlich angesehenen Ergänzungen und Modifizierungen des Vorberichts sind in Kapitel 1.7 zusammengefasst.

1.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung

Rosiglitazon in der Monotherapie

Die ADOPT-Studie (1) wird derzeit nur im Anhang I der Nutzenbewertung aufgeführt und mit Verweis auf die „unklare Anwendbarkeit auf die Nutzenbewertung“ nicht in das Fazit aufgenommen (s.a. Abschnitt 4.1 der Stellungnahme), obwohl an anderer Stelle (siehe Vorbericht S. 218) das Fehlen von Langzeitstudien für Rosiglitazon als „äußerst kritisch“ bewertet wird.

In ADOPT wurden 4360 Patienten mit Typ-2-Diabetes randomisiert doppelblind mit Rosiglitazon, Glibenclamid oder Metformin als Monotherapie behandelt und im Mittel über 4 Jahre beobachtet. Primärer Endpunkt war das Versagen der Monotherapie (Nüchternplasmaglukose > 180 mg/dl, d.h. Notwendigkeit für eine Therapieerweiterung). Monotherapieversagen trat unter Glibenclamid oder Metformin bei 34% bzw. 21% der Patienten ein, jedoch nur bei 15% der Patienten, die mit Rosiglitazon behandelt wurden (signifikant vs. Metformin und Glibenclamid). Die bessere langfristige Blutzuckereinstellung spiegelt sich auch in einer signifikanten Überlegenheit von Rosiglitazon bezüglich HbA1c wider.

Der mittlere HbA1c der Patienten konnte mit Rosiglitazon über 57 Monate unter 7% gehalten werden, während er unter Glibenclamid bereits nach 33 Monaten wieder über 7% anstieg, bzw. nach 45 Monaten unter Metformin.

Die Überlegenheit von Rosiglitazon bezüglich der langfristigen Blutzuckereinstellung im Vergleich zu Sulfonylharnstoff in der Monotherapie sollte in das Fazit der Nutzenbewertung aufgenommen werden.

Rosiglitazon in der Dreifach-Kombinationstherapie vs. Insulin Glargin

Die Publikation einer Studie von Rosenstock et al. (2), die unter der Sponsorschaft von Sanofi-Aventis durchgeführt wurde, ist im Vorbericht nur in Teilen berücksichtigt (siehe Kapitel 1.4 dieser Stellungnahme). In dieser Studie konnte in der Rosiglitazon-Gruppe eine mit Insulin Glargin vergleichbare HbA1c-Senkung und HbA1c-Zielwert-Erreichung erzielt werden (Add-on Rosiglitazon vs. Add-on Insulin Glargin: HbA1c-Senkung 1,5% vs. 1,7%, nicht signifikant, HbA1c-Zielwerverreichung [HbA1c<7%] bei 49% vs. 48% der Patienten).

Die Vergleichbarkeit der HbA1c-Senkung und HbA1c-Zielwerverreichung zwischen Rosiglitazon und Insulin Glargin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff sollte in das Fazit der Nutzenbewertung aufgenommen werden.

1.2 Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien

Für den Vergleich von Rosiglitazon/Metformin und Sulfonylharnstoff/Metformin ergab sich bereits im vorliegenden Vorbericht ein Beleg für einen Zusatznutzen von Rosiglitazon/Metformin bezüglich des Auftretens von (schwerwiegenden) Hypoglykämien.

Rosiglitazon in der Monotherapie

Auch im Vergleich der Monotherapien findet sich der Zusatznutzen von Rosiglitazon gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid bezüglich sowohl symptomatischer als auch schwerer Hypoglykämien in der ADOPT-Studie (1). Symptomatische Hypoglykämien traten unter Sulfonylharnstoffen bei 38,7% der Patienten auf (9,7% unter Rosiglitazon) und schwere Hypoglykämien bei 0,6% der Sulfonylharnstoff-Patienten (verglichen mit <0,1% der Rosiglitazon Patienten). Die Unterschiede waren beim Vergleich der Gruppen sowohl für schwere Hypoglykämien ($p < 0,05$) als auch deren Gesamtanzahl ($p < 0,01$) signifikant. Das Ergebnis ist für die Therapie unter Praxisbedingungen relevant, da die Dosis der (Studien-) Medikation bei mangelnder Verträglichkeit wie z.B. Hypoglykämien reduziert werden konnte.

Für die Monotherapie mit Rosiglitazon lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien ableiten. Rosiglitazon besitzt keine uneingeschränkte Zulassung für die Monotherapie. Das Ergebnis ist aber für die Patientengruppe relevant, für die eine initiale Therapie mit Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Metformin-induzierten Nebenwirkungen nicht in Frage kommt. In diesem Fall ist Rosiglitazon auch zugelassen.

Die Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse z.B. aus ADOPT auf diese genannte Patientengruppe wurde bereits im Stellungnahmeverfahren zur Berichtsplanerstellung der Nutzenbewertung begründet (siehe auch Kapitel 4.1 dieser Stellungnahme).

Rosiglitazon in der Dreifach-Kombinationstherapie

Unzureichend gewürdigt wird ebenfalls, dass eine Therapie mit Rosiglitazon auch in der Dreifach-Kombinationstherapie einen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens hypoglykämischer Ereignisse bietet.

Dieser Zusatznutzen für die Dreifach-Kombination von Rosiglitazon mit Sulfonylharnstoff und Metformin ergibt sich im Vergleich zu einer Kombination von Sulfonylharnstoff und Metformin mit Insulin Glargin (2). Bei der Zielgröße Hypoglykämien (nach der in Deutschland gebräuchlichen Definition von Blutzucker < 50 mg/dl) ergaben sich signifikante Vorteile für Rosiglitazon gegenüber Insulin Glargin sowohl bei der Gesamtzahl der Hypoglykämien als auch bei Anzahl nächtlicher Hypoglykämien (sowohl Blutzucker < 50 mg/dl als auch < 70 mg/dl). Die Gesamtzahl von Hypoglykämien mit einem Blutzucker < 70 mg/dl war ebenfalls in der Rosiglitazon-Gruppe geringer als unter Insulin Glargin, allerdings ohne statistische Signifikanz. Da bei allen Definitionen die Hypoglykämie durch Blutzuckermessung bestätigt wurde, ist das Verzerrungspotential bezüglich der Bewertung solcher Ereignisse gering.

Die Ergebnisse der Studie werden im Vorbericht im Hinblick auf die Zielgröße Hypoglykämien mit Verweis auf das offene Design der Studie nicht als Hinweis für einen Zusatznutzen zugunsten von Rosiglitazon gewertet. Das offene Design der Studie (oder die fehlende Verblindung) ist nicht per se als Begründung für eine Unsicherheit der abzuleitenden Ergebnisse ausreichend, da das Design der Studie verschiedene Applikationsformen (oral und s.c.) der Prüfmedikation berücksichtigen musste. Da bei der Insulintherapie weiterhin eine Titration erforderlich ist, ist eine Verblindung mittels Double-Dummy-Technik hier ungeeignet.

Darüber hinaus wird dieselbe Studie für eine Bewertung eines Schadens von Rosiglitazon herangezogen (siehe Vorbericht S. 153, 156, 161 und 170 sowie Kapitel 1.4 dieser Stellungnahme). Die Zielgrößen „Auftreten von Ödemen“ und „Gewichtszunahme“ werden mit der gleichen Studie für einen Hinweis oder gar einen Beleg eines Schadens von Rosiglitazon herangezogen. Zu der Design-bedingten Möglichkeit einer Verzerrung ist in diesem Fall jedoch kein Hinweis im Vorbericht enthalten.

Ergänzende Informationen

Weiterhin wurden auf dem ADA-Kongress 2008 Analysen der VADT und ACCORD-Studie vorgestellt, die eine Assoziation zwischen dem Auftreten schwerer Hypoglykämien und kardiovaskulären und unklaren Todesfällen aufzeigen (9,11). Nach Aussagen der Studienleitung von ACCORD werden die Daten derzeit zur Publikation vorbereitet.

Zusammenfassend kann für die Zielgröße „Hypoglykämien“ festgestellt werden, dass Rosiglitazon sowohl in der Monotherapie als auch in der oralen Zweifach- bzw. Dreifach-Kombinationstherapie einen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens von (schweren) Hypoglykämien bietet. Dies sollte in das Fazit der Nutzenbewertung aufgenommen werden.

1.3 Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien

In der ADOPT-Studie (s. Kapitel. 1.1 dieser Stellungnahme) traten im direkten Vergleich der Monotherapie von Rosiglitazon mit Glibenclamid weniger (schwere) Hypoglykämien unter Rosiglitazon auf. Dies ist umso bedeutungsvoller, da Rosiglitazon bezüglich der langfristigen HbA1c-Einstellung signifikant bessere Werte erreichte als Glibenclamid (1).

In der Operationalisierung des IQWiG wird die Zielgröße „Ausmaß der Blutzuckereinstellung“ im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien wie folgt priorisiert:

„Ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Auftreten von Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung wurde als gewichtiger

angesehen als ein Unterschied in der langfristigen Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien. Der zweite Fall wurde lediglich als eingeschränkter Hinweis gewertet, da sich aus diesem Ergebnis nicht zwangsläufig folgern lässt, dass es bei gleicher langfristiger Blutzuckersenkung (z. B. durch eine erhöhte Dosis des Wirkstoffs, der im vorliegenden Vergleich die geringere Blutzuckersenkung erreichte) zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien kommt“ (siehe Vorbericht Kapitel 5.3.4.3, S. 139).

Die Ergebnisse der ADOPT-Studie in Bezug auf diese Zielgröße sollte als Hinweis auf Überlegenheit von Rosiglitazon in der Monotherapie über Sulfonylharnstoffe gewertet werden, da ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Hypoglykämien bei sogar signifikant überlegener langfristiger Blutzuckersenkung vorliegt (siehe Vorbericht S. 139). Dieser Hinweis auf einen Zusatznutzen für Rosiglitazon gegenüber Sulfonylharnstoff bezüglich der gemeinsamen Betrachtung von HbA1c und Hypoglykämien in der Monotherapie sollte in das Fazit der Nutzenbewertung aufgenommen werden.

Die Argumentation zur Fragestellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Monotherapiestudien zu Rosiglitazon auf den aktuellen Zulassungsstatus ist hier analog zu Kapiteln 1.1 und 4.1.

1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Studienabbrüche

Informationen aus der ADOPT-Studie

Die unerwünschten Ereignisse unter Rosiglitazon in der ADOPT-Studie (1) werden bereits im Anhang I der Nutzenbewertung ausführlich dargestellt.

Die Rate von Studienabbrüchen wegen intolerabler Nebenwirkungen war mit 15% unter Glibenclamid signifikant höher als unter Metformin bzw. Rosiglitazon (jeweils 12%).

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten mit 38,3% häufiger bei Patienten unter Metformin auf (21,9% unter Glibenclamid, 23,0% unter Rosiglitazon).

Da es sich um Patienten in der Frühphase des Typ-2-Diabetes handelte, war die Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt gering. Unter Glibenclamid wurden weniger schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse gemeldet als unter Rosiglitazon bzw. Metformin. Die Bedeutung dieser Beobachtung wird möglicherweise dadurch eingeschränkt, dass die Behandlungs- und Beobachtungszeit der Glibenclamid-Gruppe wegen Studienabbrüchen und dem Erreichen des primären Endpunktes beträchtlich kürzer war als unter Rosiglitazon oder Metformin. Weiterhin gilt die Beobachtung nur für die in der Erstpublikation berichteten, nicht adjudizierten Ereignisse. Nach verblindeter Beurteilung aller schwerwiegenden Ereignisse durch Kardiologen bestanden keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Herzinsuffizienz (1), Myokardinfarkte (Charts A32-A37 (12)), Schlaganfall (Charts A51-A53 (12)), kardiovaskuläre Mortalität (Charts A53-A63 (12)) sowie für den kombinierten Endpunkt aus den Ereignissen Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod (Charts A64-A65 (12)). Da verblindet adjudizierte Ereignisse eine deutlich höhere Reliabilität aufweisen, konnte in ADOPT damit gezeigt werden, dass Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff ein vergleichbares kardiovaskuläres Profil haben (s.a. Anhang A und Kapitel 3 dieser Stellungnahme).

Zusammenfassend können mit ADOPT die Vorteile von Rosiglitazon bezüglich patientenrelevanter Endpunkte belegt werden. ADOPT zeigt, dass die für Patienten und behandelnde Ärzte schwierige Therapieeskalation mit Rosiglitazon deutlich hinausgezögert werden kann und belegt auch für die Monotherapie einen Zusatznutzen von Rosiglitazon bezüglich Hypoglykämien. Die in ADOPT erhobenen langfristigen Sicherheitsdaten für Rosiglitazon verbessern gleichzeitig die Auswahl von geeigneten Patienten. Daher sollten alle patientenrelevanten Ergebnisse der ADOPT-Studie in das Fazit der Nutzenbewertung übernommen werden.

Informationen aus der RECORD-Studie

In Kapitel 6.7 des Vorberichts (siehe S. 218) wird das Fehlen von Langzeitstudien für Rosiglitazon als „äußerst kritisch“ bewertet. Gleichzeitig wird in Kapitel 6.4 des Vorberichts (siehe S. 216) die Interim-Analyse der RECORD-Studie zitiert (7), bei der kardiovaskuläre Ereignisse bei 4447 Patienten über 3,75 Jahre ausgewertet wurden. Wie in Kapitel 6.4 des Vorberichts ausgeführt, ergab sich in der Interimsanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen Rosiglitazon und Kontrollen bezüglich Herzinfarkte und kardiovaskulärer Mortalität. Damit liegen durchaus kardiovaskuläre Langzeitdaten für Rosiglitazon vor. Die Endauswertung der RECORD-Studie wird für 2009 erwartet.

Informationen aus Rosenstock 2006 (Rosiglitazon/SH/Met vs. Insulin Glargin/SH/Met)

Im vorliegenden Vorbericht wird dargelegt, dass für den Vergleich von Rosiglitazon und Insulin Glargin als Dreifach-Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff von Rosenstock 2006 (2) nur begrenzte Hintergrundinformationen vorliegen. Für die Studien- und Publikationsqualität werden der Studie deshalb „grobe Mängel“ bescheinigt. Dennoch werden aus dieser Studie einige Parameter in das Fazit der Nutzenbewertung einbezogen, aus denen ein Nachteil für Rosiglitazon abgeleitet wird, Hinweise für einen Zusatznutzen von Rosiglitazon bleiben dagegen unberücksichtigt.

So wird der Vorteil der Rosiglitazon-Behandlung (in der Dreifach-Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin/Sulfonylharnstoff/Insulin Glargin) bezüglich Hypoglykämien (s.a. Kapitel 1.2 dieser Stellungnahme) bei vergleichbarer Blutzuckersenkung im Fazit nicht gewürdigt. Begründet wird dies mit dem Verzerrungspotential in der – wegen der Notwendigkeit für Injektionen im Insulin-Arm - offen durchgeführten Studie. Allerdings handelt es sich bei den berichteten Hypoglykämien nicht um rein symptomatische Hypoglykämien, sondern um Hypoglykämien, die durch Selbstmessung bestätigt wurden. Da die Hypoglykämien also objektiv biochemisch bestätigt werden mussten, ist das Verzerrungspotential gering.

Genannt wird im Fazit nur die erhöhte Rate von Studienabbrüchen. Gerade die Entscheidung, ob ein Patient gemeinsam mit dem Studienarzt den Abbruch der Studie beschließt, ist in einer offenen Studie hochgradig anfällig für Verzerrungen und sollte nicht selektiv in das Fazit übernommen werden.

Zusammenfassend wird die Studie Rosenstock 2006 (Rosiglitazon/SH/Met vs. Insulin Glargin/SH/Met) im vorliegenden Vorbericht inkonsistent bewertet, da verzerrungsanfällige Parameter (Studienabbrüche) als relevant, weniger verzerrungsanfällige Parameter (biochemisch objektivierte Hypoglykämien) dagegen als nicht relevant bewertet werden. Die Bewertung sollte im Abschlussbericht konsistent erfolgen.

1.5 Therapiezufriedenheit der Patienten

Für die Bewertung der Therapiezufriedenheit der Patienten als patientenrelevante Zielgröße wird in Kapitel 5.3.7 des Vorberichts (siehe S. 185) die Studie AVM 100264 angeführt, die eine Therapie mit Rosiglitazon/Metformin mit der Kombination Sulfonylharnstoff (Gliclazid/Glibenclamid)/Metformin vergleicht. Die Studie liegt inzwischen auch als Vollpublikation vor (3).

In dieser Studie wurde die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie mithilfe des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – Statusversion (DTSQs) und der Veränderungsversion (DTSQc) untersucht. Die Statusversion DTSQs beruht auf Daten, die vom Patienten zu Beginn und zum Ende der Studie (nach 52 Wochen) erhoben wurden, die Ergebnisse der Veränderungsversion DTSQc basiert auf einer einmaligen, rückschauenden Befragung des Patienten am Ende der Studie. Die Behandlungszufriedenheit der Patienten in Bezug auf die Häufigkeit „unannehmbar niedriger Blutzuckerspiegel“ ist für beide Versionen des Instruments besser zugunsten der Kombination Rosiglitazon/Metformin; im Fall des DTSQs ist dieser Unterschied signifikant ($p < 0,001$), im Fall des DTSQc wird das Signifikanzniveau verfehlt, ein numerischer Trend zugunsten der Therapie ist aber zu erkennen ($p = 0,063$). Zusätzlich wird im Vorbericht konzediert, dass „die Ergebnisse des DTSQs die der direkten Erhebung der Hypoglykämien“ widerspiegeln“ (siehe Vorbericht Kapitel 5.3.7, S. 189).

Dieses Ergebnis wird im Vorbericht als nicht robust angesehen und daher nicht als Hinweis für einen Zusatznutzen durch Rosiglitazon gewertet (siehe Vorbericht, S. 189-190).

Aus GSK-Sicht werden die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit damit nicht adäquat berücksichtigt:

- Beide Messergebnisse zeigen in die gleiche Richtung zu Gunsten eines Nutzens der Rosiglitazon-Metformin-Kombination.
- Verlaufsdaten zur Behandlungszufriedenheit werden erheblich besser durch objektivere Prä-Post-Messungen (wie im DTSQs) dargestellt, als im Vergleich zur alleinig rückschauenden Messung (DTSQc).
- Eine Verzerrung durch die vergleichsweise geringere Anzahl von Daten aus dem DTSQs gering (wie das IQWiG bestätigt).

Unterstützt wird dieses Ergebnis durch zwei weitere Studien, die im Vorbericht als Studien mit unklarer Anwendbarkeit auf die Nutzenbewertung klassifiziert wurden. Einen Vorteil zugunsten von Rosiglitazon in Bezug auf die Therapiezufriedenheit wurde hier gesehen

- im Vergleich der Kombination Rosiglitazon/Metformin mit Metformin (Titration) (4) und
- im Vergleich der Kombination Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff mit Placebo/Sulfonylharnstoff (RESULT-Studie, (5,6))

Die hier dargestellte Evidenz in Bezug auf die Zielgröße „Therapiezufriedenheit“, die sich aus Studien klarer und unklarer Anwendbarkeit zusammensetzt, muss daher im Fazit der Nutzenbewertung aufgenommen werden.

1.6 Rate von Krankenhauseinweisungen

Ein Vorteil zugunsten von Rosiglitazon wurde im Vorbericht in Bezug auf Krankenhauseinweisungen und Notfallaufnahmen berichtet (siehe Vorbericht S. 357 u. 433, RESULT-Studie, (5,6)). Krankenhausaufenthalte (generell) sind im Berichtsplan (siehe Berichtsplan A05-05A, S. 10) als patientenrelevantes Therapieziel definiert worden. Die RESULT-Studie wurde vom IQWiG als Studie mit unklarer Anwendbarkeit auf die Nutzenbewertung klassifiziert.

In Kapitel 6.7 des Vorberichts (Ergebnisse von Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Einfluss auf die Nutzenbewertung, S. 218) wird dieses Ergebnis nicht aufgenommen, obwohl es sich um einen Zusatznutzen innerhalb eines patientenrelevanten Therapieziels handelt.

Aus GSK-Sicht muss der Vorbericht mit der Aufnahme des Hinweises für einen Zusatznutzen in Bezug auf die Verringerung der Rate von Krankenhauseinweisungen sowohl in Kapitel 6.7 als auch in das Fazit der Nutzenbewertung ergänzt werden.

1.7 Zusammenfassung

Im Fazit des Vorberichts müssen folgende Ergänzungen zum Zusatznutzen von Rosiglitazon aufgenommen werden:

- Ein **Hinweis** auf eine langfristige **Überlegenheit von Rosiglitazon** gegenüber Sulfonylharnstoff in der Monotherapie **bezüglich des HbA1c**.
- Ein **Hinweis** auf eine **Vergleichbarkeit der HbA1c-Senkung zwischen Rosiglitazon und Insulin Glargin** in der Dreifach-Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff.
- Ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen von Rosiglitazon in Bezug auf **das Auftreten von (schweren) Hypoglykämien in der Monotherapie** im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.
- Ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen von Rosiglitazon in Bezug auf **das Auftreten von (schweren) Hypoglykämien in der Dreifach-Kombinationstherapie** mit Sulfonylharnstoff und Metformin im Vergleich zu einer Kombination von Sulfonylharnstoff und Metformin mit Insulin Glargin.

- Ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen von Rosiglitazon in Bezug auf **die langfristige Blutzuckereinstellung im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien in der Monotherapie** im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.
- Ein **Beleg** für einen Zusatznutzen von Rosiglitazon in Bezug auf **die Therapiezufriedenheit** aus Studien von Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin, Rosiglitazon/Metformin vs. Metformin (Titration) und Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff.
- Ein **Hinweis** auf einen Nutzen von Rosiglitazon in Bezug auf **die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen in Kombination mit Sulfonylharnstoff** im Vergleich zur Monotherapie mit Sulfonylharnstoff.

Aus Sicht von GSK muss darüber hinaus die Darstellung der ADOPT-Studie und der RECORD-Studie im Vorbericht differenzierter erfolgen. Die Forderung nach Langzeitdaten strikt im Rahmen der Zulassung bei gleichzeitigem Vorliegen solcher Langzeitdaten des höchsten Evidenzgrades (RCT) und die in diesem Rahmen dargestellten Bedenken hinsichtlich des generellen Fehlens dieser Daten erscheinen hier unausgewogen.

Wir schlagen daher vor, den Satz „Das Fehlen einer Langzeitstudie hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte für Rosiglitazon innerhalb der Zulassung ist unter diesem Gesichtspunkt als äußerst kritisch zu bewerten“ (siehe Vorbericht Kapitel 6.7, S. 218) wie folgt neu zu formulieren:

- „Langzeitstudien für Rosiglitazon im expliziten Rahmen der europäischen Zulassung liegen nicht vor. Auf Anwendung innerhalb der Zulassung übertragbare Daten zum langfristigen Einsatz von Rosiglitazon liegen aber aus der ADOPT-Studie für die Rosiglitazon-Monotherapie über einen Zeitraum von 4 Jahren bei 4360 Patienten vor. Kardiovaskuläre Endpunktdaten für die Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit Metformin oder Sulfonylharnstoff gegenüber der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff wurden darüber hinaus in der Interims-Analyse der RECORD-Studie für 4447 Patienten über 3,75 Jahre berichtet. Die Endergebnisse der RECORD-Studie werden für 2009 erwartet.“

Darüber hinaus zeigt die Auswertung der adjudizierten Daten aus ADOPT in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit von Rosiglitazon keine Unterschiede im Vergleich zu Metformin oder Glibenclamid:

- In der Diskussion, Kapitel 6.7 (siehe Vorbericht S. 218), ist der Satz „Kardiovaskuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Herzinsuffizienzen traten außerhalb der Zulassung unter Rosiglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff häufiger auf (ADOPT-Studie)“ daher zu streichen.

2 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Auf folgende Studien, die im Vorbericht zur Nutzenbewertung A05-05A nicht dargestellt sind, wird im Folgenden eingegangen:

- **Bakris 2006** (Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, Porter LE: Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. J Hypertens 24:2047-2055, 2006)
- **Pistrosch 2004** (Pistrosch,F, Passauer,J, Fischer,S, Fuecker,K, Hanefeld,M, Gross,P: In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. Diabetes Care 27:484-490, 2004)
- **Pistrosch 2005** (Pistrosch,F, Herbrig,K, Kindel,B, Passauer,J, Fischer,S, Gross,P: Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. Diabetes 54:2206-2211, 2005)
- **Stewart 2007** (Stewart M: GSK Präsentation auf dem Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting der US Food and Drug Administration (FDA). [article online], 2007. Available from <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4308s1-03-gsk-steward.pdf>. Accessed 7 July 2008)

2.1 Mikroalbuminurie als Prädiktor für eine diabetische Nephropathie

Rosiglitazon stellt eine wichtige Behandlungsoption bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dar. Im Gegensatz zu Metformin und Sulfonylharnstoffen wird Rosiglitazon ausschließlich hepatisch metabolisiert. Es gibt keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Nierenerkrankungen im Endstadium, die eine chronische Hämodialyse benötigen, im Vergleich zu Nierengesunden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/ min) liegen Studienergebnisse nur in einem begrenzten Umfang vor. Daher sollte Rosiglitazon bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (13).

Die Anwendbarkeit von Rosiglitazon bei Niereninsuffizienz ist damit erheblich weniger eingeschränkt als bei Metformin bzw. Glibenclamid. Metformin ist schon ab einer Kreatinin-Clearance von kleiner als 60 ml/min wegen der Gefahr der Laktatazidose kontraindiziert (14). Die Glibenclamid-Dosis muss bei Störung der Nierenfunktion reduziert werden, da sonst die Gefahr von Hypoglykämien steigt. Bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist Glibenclamid kontraindiziert (15).

Weiterhin verbessert Rosiglitazon mit der Mikroalbuminurie den am besten untersuchten Prädiktor einer diabetischen Nierenschädigung. Rosiglitazon verbesserte die Mikroalbuminurie sowohl im Vergleich zu Glibenclamid über 52 Wochen (16) als auch im Vergleich zu Nateglinid über 12 Wochen vermutlich über eine Verbesserung der renalen endothelialen Dysfunktion (17,18). Der direkte Vergleich mit einem anderen oralen Antidiabetikum und der rasche Wirkbeginn lassen vermuten, dass die Verbesserung der Nierenfunktion durch Rosiglitazon unabhängig von der blutzuckersenkenden Wirkung ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Rosiglitazon eine wichtige orale Behandlungsoption bei Niereninsuffizienz darstellt und zusätzlich zur Blutzuckersenkung die Mikroalbuminurie als Marker der diabetische Nephropathie sowie die renale endotheliale Dysfunktion verbessert. Aus GSK-Sicht müssen diese Erkenntnisse – wenn nicht im Fazit – zumindest in der Diskussion der Resultate der Nutzenbewertung dargestellt werden.

2.2 Verringerung der Häufigkeit von Schlaganfällen

Für Pioglitazon wurde in der PROactive Studie ein Vorteil von Pioglitazon bezüglich der Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit vorangegangenen Schlaganfällen gezeigt. Metaanalysen und Trends aus großen Endpunktstudien mit Rosiglitazon geben Hinweise darauf, dass es sich dabei um einen Klasseneffekt der Glitazone handelt.

Eine Endpunktstudie mit Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall liegt für Rosiglitazon nicht vor. Im Rahmen der Evaluierung von Rosiglitazon vor der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA wurden allerdings Daten zu Rosiglitazon und Schlaganfällen präsentiert (12), (Chart A52). Dabei wurde eine Metaanalyse aus 42 klinischen Studien mit Rosiglitazon vorgestellt (ICT=Integrated Clinical Trials), die einen positiven Effekt von Rosiglitazon auf die Prävention von Schlaganfällen zeigte (Hazard Ratio 0,48, 95% Konfidenzintervall 0,23 – 0,98).

Die der Metaanalyse zugrunde liegenden Studien schließen Typ-2-Diabetiker ein, die nicht entsprechend der in Deutschland gültigen Zulassung behandelt wurden (siehe auch Vorbericht Kapitel 1, S. 2). Dennoch gibt sie einen Hinweis darauf, dass die für Pioglitazon gefundenen Effekte auch für Rosiglitazon gelten. Dies wird auch dadurch erhärtet, dass in

den zwei größten publizierten Endpunktstudien zu Rosiglitazon (ADOPT und die Interims-Analyse der RECORD-Studie) numerisch gleichgerichtete Trends beobachtet wurden.

Zusammenfassend gibt es also konsistente Hinweise darauf, dass auch Rosiglitazon einen positiven Einfluss auf die Prävention von Schlaganfällen hat.

2.3 Zusammenfassung

In der Diskussion der Ergebnisse müssen folgende Punkte aufgenommen werden:

- In der Diskussion, Kapitel 6.7 (siehe Vorbericht S. 218), muss ein Beleg für die Wirkung von Rosiglitazon auf die Mikroalbuminurie als Prädiktor für die diabetische Nephropathie aufgenommen werden.
- In der Diskussion, Kapitel 6.7 (siehe Vorbericht S. 218), sollte der Hinweis auf einen möglichen Klasseneffekt der Glitazone bezüglich Prävention von Schlaganfällen eingefügt werden.

3 Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Zur Adjudizierung der kardiovaskulären Ereignisse in der ADOPT-Studie sowie zu Schlaganfällen unter Rosiglitazon werden folgende Unterlagen eingereicht, die von GlaxoSmithKline an die FDA übermittelt wurden und auf der Website der FDA veröffentlicht sind.

- Stewart M. GSK Präsentation auf dem Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting der US Food and Drug Administration (FDA) am 30-6-2007. Available from <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4308s1-03-gsk-steward.pdf>. Accessed 7 July 2008
- Adjudication of events in ADOPT and ICT (Methodenbeschreibung zur Adjudizierung der kardiovaskulären Ereignisse in ADOPT)

Die Dokumente enthalten bislang nicht voll publizierte Daten zu patientenrelevanten Endpunkten (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod). Ihre Diskussion erfolgt ausführlich in den Kapiteln 1.4 und 2.2 dieser Stellungnahme. Die Dokumente sind qualitativ angemessen, da sie im Rahmen einer verblindet durchgeführten Zweitbeurteilung erhoben wurden. Sie wurden von der FDA zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von Rosiglitazon herangezogen.

Die relevanten Dokumente sind als Anhang A dieser Stellungnahme beigefügt.

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

4.1 Der Ausschluss von Studien mit Rosiglitazon Monotherapie sowie kürzerer Studien zu speziellen Fragestellungen blendet wichtige patientenrelevante Evidenz aus

Für den Vorbericht wurden mehrere Studien hoher Qualität nicht berücksichtigt. Dies ist sicher gerechtfertigt für Studien, bei denen Patienten behandelt wurden, für die die Behandlung mit Rosiglitazon in Deutschland kontraindiziert ist. Der Ausschluss von Studien, in denen Rosiglitazon als Monotherapie eingesetzt wurde, ist jedoch wissenschaftlich nicht ausreichend begründet, zumal es für Rosiglitazon eine eingeschränkte Zulassung als Monotherapie gibt. Die Argumente für die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Monotherapiestudien auf die zugelassene Population mit Metforminunverträglichkeit oder – kontraindikation wurden bereits in den Stellungnahmen zum Berichtsplan vorgebracht (siehe „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ Version 1.0, <http://www.iqwig.de/index.139.html>). Sie stützen sich auf die Einschätzung der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA, der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie der beiden Hersteller der verfügbaren Glitazone. Betroffen von dieser Restriktion sind insbesondere die ADOPT-Studie (1) (s.a. Kapitel 1) sowie die Studie von Bakris et al. (19) zur Mikroalbuminurie (s.a. Kapitel 2.1). Auch von der in den Methoden des Vorberichts gegebenen Möglichkeit, relevante Aspekte der „Studien mit unklarer Anwendbarkeit“ in die Nutzenbewertung einzubeziehen, wurde kein Gebrauch gemacht. Lediglich Schadensaspekte aus diesen Studien wurden selektiv diskutiert, nicht aber die in diesen Studien belegten Nutzenaspekte.

Wie bereits oben erwähnt, hält GlaxoSmithKline die Einbeziehung aller patientenrelevanten Aspekte auch aus den o.g. Studien für wissenschaftlich gerechtfertigt und notwendig.

4.2 Potenzielle Risiken der Glitazone werden im Vorbericht nicht in den Kontext der Risiken anderer blutzuckersenkender Therapien gestellt

Im Vorbericht wird den aus der Fachinformation von Rosiglitazon (13,20) bekannten Nebenwirkungen ein großer Raum gegeben. Nebenwirkungen anderer antidiabetischer Behandlungsoptionen werden - abgesehen von Hypoglykämien - nicht diskutiert.

Bei einer wissenschaftlich fairen Einordnung des Sicherheitsprofils der Glitazone wäre auch eine Gegenüberstellung mit den Schadenspotentialen anderer Antidiabetika angebracht.

Stellvertretend sollen hier nur gastrointestinale Nebenwirkungen und Laktatazidose unter Metformin genannt werden (14) sowie Hinweise auf ein kardiovaskuläres Risiko unter Sulfonylharnstoffen und Insulin (21-24).

4.3 Bewertung von Herzinsuffizienz unter Glitazonen

Die Genese und Prognose der Ödeme und der Herzinsuffizienz unter Glitazonbehandlung unterscheidet sich grundsätzlich von Ödemen und Herzinsuffizienz aus kardialer Ursache. Ödeme und Herzinsuffizienz unter Glitazonbehandlung werden durch eine verstärkte Flüssigkeitsretention verursacht. Eine Schädigung des Herzmuskels oder eine Schwächung der Herzleistung (linksventrikuläre Auswurffraktion) liegt nicht vor (25). Im Gegensatz zu Herzinsuffizienzen kardialer Genese führen Herzinsuffizienzen durch Glitazone nicht zu einer erhöhten Mortalität (26).

Der Verweis im Vorbericht auf die Häufigkeit einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in Deutschland (siehe Vorbericht Kapitel 6.2, S. 214) ist daher irreführend, da es sich dabei in der Mehrzahl wahrscheinlich nicht um Fälle handelt, die durch Glitazone verursacht werden. Der Verweis sollte daher gestrichen werden.

4.4 Wichtige Studien, die in naher Zukunft kardiovaskuläre Vorteile für Rosiglitazon zeigen könnten, bleiben im Vorbericht unerwähnt

In Kapitel 6.4 der Nutzenbewertung werden Studien aufgeführt, die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen waren. Neben der dort erwähnten RECORD-Studie gibt es weitere Studien, die derzeit vor dem Abschluss stehen oder kürzlich abgeschlossen wurden und deren Ergebnisse in nahe Zukunft erwartet werden. Die Studiendesigns können unter <http://www.clinicaltrials.gov> nachgeschlagen werden.

In die BARI-2D-Studie wurden 2600 Patienten mit Diabetes und KHK eingeschlossen und entweder mit insulinsteigernden oder insulinsparenden Antidiabetika behandelt (z.B. Rosiglitazon). Weiterhin wird in dem faktoriellen Design der Einfluss einer primären Revaskularisierung mit einer rein medikamentösen Behandlung verglichen. Endpunkt ist die Mortalität nach 5 Jahren. Die Daten werden für 2009 erwartet.

In der APPROACH-Studie werden über 600 Patienten mit Typ-2-Diabetes und KHK über 18 Monate randomisiert doppelblind mit Rosiglitazon oder Glipizid behandelt. Primärer Endpunkt ist das Fortschreiten der Arteriosklerose, gemessen mit IVUS, sekundär werden auch Daten zum Auftreten von Schlaganfall, Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod (kombinierter Endpunkt) erhoben.

Von besonderer Relevanz sind die Sub-Auswertungen der ACCORD- und der VADT-Studie, in denen insgesamt über 9000 Patienten mit Rosiglitazon behandelt wurden. Die Subanalysen dieser Studien wurden aktuell auf dem ADA-Kongress 2008 vorgestellt. Sie lieferten positive Evidenz zum kardiovaskulären Profil von Rosiglitazon bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (9,11). Beide Subanalysen wurden erst wenige Tage vor Veröffentlichung des Vorberichts vorgestellt und können daher noch nicht enthalten sein. Sie sollten wegen ihrer großen Relevanz und Aussagekraft in den Abschlussbericht einbezogen werden.

4.5 Patientenrelevante Vorteile aus dem Bericht werden nicht im Fazit wiedergegeben

In Kapitel 4.1.3 des der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Berichtsplans (siehe Berichtsplan zum Auftrag A05-05A vom 24.10.2007, Seite 10) erfolgt eine Definition der Zielgrößen, die die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen sollen. Hier werden getrennt die Zielgrößen „Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien“ sowie „Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele, insbesondere auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien“ angegeben. Diese beiden Zielgrößen werden im Kapitel „5.3.4 Blutzuckereinstellung (HbA1c) und Hypoglykämien“ des Vorberichts gemeinsam dargestellt.

Für Rosiglitazon sind in der Nutzenbewertung drei Studien enthalten, die für beide Zielgrößen positive Ergebnisse liefern [Garber (2006), AVM 100264, Bakris (2006)]:

- Die Zielgröße Hypoglykämie, insbesondere schwere Hypoglykämien, „...ergab durchgängig in allen Studien (Garber 2006, Bakris 2006, AVM 100264) und über alle Operationalisierungen von Hypoglykämien hinweg eine statistisch signifikant geringere Rate an Hypoglykämien unter Rosiglitazon und damit einen Vorteil für Rosiglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen“ (siehe Vorbericht S. 138). Hieraus ergibt sich der Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination von Rosiglitazon/Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff/Metformin bezüglich des Auftretens von (schwerwiegenden) Hypoglykämien. Dieser Beleg des Zusatznutzens ist im Fazit beschrieben (siehe Vorbericht S. 219).
- Für die Zielgröße „Angaben zum HbA1c-Wert (...) auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien“ wird unter Angabe derselben Studien ebenfalls ein Vorteil für Rosiglitazon gefunden (siehe Vorbericht S. 140, Tabelle 30). In der Operationalisierung des IQWiG wird diese Zielgröße nur dann als Hinweis auf Über- oder Unterlegenheit einer Therapieoption gewertet, wenn ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung vorliegt (siehe Vorbericht S. 139). Dies ist bei allen

drei zitierten Studien der Fall, somit ergibt sich auch hier ein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination von Rosiglitazon/Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff/Metformin bezüglich dieser Zielgröße. Der Beleg dieses Zusatznutzens ist im Fazit jedoch nicht beschrieben.

In der Zusammenfassung (siehe Vorbericht Kapitel 5.6, Tabelle 46, S. 204) werden die beiden oben genannten Zielgrößen nicht konsistent bewertet. Im Text der Zusammenfassung wird (siehe Vorbericht S. 194) im Abschnitt „Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien“ auf die Zielgröße „Hypoglykämie“ ohne Bewertung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung eingegangen. Im Gegensatz dazu werden in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Vorbericht, S. 204, „Landkarte“) die Zielgrößen „Hypoglykämie, insbesondere schwere Hypoglykämien“ und „Angaben zum HbA1c-Wert (...) auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien“ in einer Zielgröße zusammengefasst („Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des BZ“). Im Fazit der Nutzenbewertung wird bezüglich der Zielgröße „Angaben zum HbA1c-Wert (...) auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien“ für Rosiglitazon lediglich der (eingeschränkte) Zusatznutzen einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin versus Placebo/Metformin bzw. Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff dargestellt: „Bezüglich der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung zeigte sich ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin versus Placebo/Metformin bzw. Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff. Dieser Hinweis ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass sich der Vorteil lediglich bezogen auf den HbA1c-Wert und nicht bezogen auf das Auftreten von Hypoglykämien (d. h. bessere Blutzuckersenkung unter Rosiglitazon bei vergleichbarer Hypoglykämierate) zeigte“ (siehe Vorbericht S. 219).

Zur korrekten Darstellung der Ergebnisse im Vorbericht sind daher folgende Ergänzungen angebracht:

- die **durchgehend getrennte Darstellung der Zielgrößen** „Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien“ und „Angaben zum HbA1c-Wert (...) auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien“ im Ergebnisteil (Kapitel 5.3.4 des Vorberichts) sowie in der Zusammenfassung (Kapitel 5.6 des Vorberichts) und in der Diskussion (Kapitel 6.5. des Vorberichts). Dies umfasst eine getrennte Darstellung dieser Zielgrößen sowohl im Text auf Seite 194, als auch in Tabelle 46 auf Seite 204,
- die Aufnahme des Belegs für einen Zusatznutzen von Rosiglitazon auch bezüglich der Zielgröße „Angaben zum HbA1c-Wert (...) auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien“ **im Fazit der Nutzenbewertung**, wie er korrekt in Kapitel 5.3.4 hergeleitet wird.

Literatur

1. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427-2443, 2006
2. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G: Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 29:554-559, 2006
3. Hamann A, Garcia-Puig J, Paul G, Donaldson J, Stewart M: Comparison of Fixed-dose Rosiglitazone/Metformin Combination Therapy with Sulphonylurea Plus Metformin in Overweight Individuals with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin Alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116:6-13, 2008
4. Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, McMorn SO, Donaldson J, Biswas N, Stewart MW: Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 27:1548-1561, 2005
5. Herman WH, Dirani RG, Horblyuk R, O'Neill MC, Kravitz B, Heise MA, Bakst A, Freed MI: Reduction in use of healthcare services with combination sulfonylurea and rosiglitazone: findings from the Rosiglitazone Early vs SULfonylurea Titration (RESULT) study. *Am J Manag Care* 11:273-278, 2005
6. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neill MC, Porter LE, Heise MA, Kravitz B, Dirani RG, Freed MI: Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab* 8:49-57, 2006
7. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ: Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 357:28-38, 2007
8. Abaira C, Duckworth W, McCarren M, Emanuele N, Arca D, Reda D, Henderson W: Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complicat* 17:314-322, 2003
9. Abaira C, Moritz TE, Reaven P, Duckworth WC, Fonseca V: Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes - The VA Diabetes Trial - Webcast der Präsentation vom 08.06.2008 auf ADA-Kongress. [article online], 2008. Available from http://www.diabetesconnect.org/StoreTemplate/Webcast_list.aspx?ses=874. Accessed 7 July 2008
10. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, Genuth S, Gerstein HC, Ginsberg HN, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Margolis KL, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Sullivan MD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 99:21i-33i, 2007
11. Buse JB, Goff DC, Jr., Farmarez I-B., Gerstein HC, Byington RP, Miller M.E., Probstfield JL, Grimm RH, Jr., Simons-Morton DG: ACCORD Trial - Study Results - Webcast von der Präsentation auf dem ADA-Kongress 2008 am 10.06.2008. [article online], 2008. Available from

http://www.diabetesconnect.org/StoreTemplate/Webcast_list.aspx?ses=952. Accessed 7 July 2008

12. Stewart M: GSK Präsentation auf dem Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting der US Food and Drug Administration (FDA). [article online], 2007. Available from <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4308s1-03-gsk-steward.pdf>. Accessed 7 July 2008
13. Fachinformation. Avandia®, Stand Januar 2008.
14. Fachinformation Glucophage 500mg/850mg/1000mg, Stand Februar 2007.
15. Fachinformation Glibenclamid Sandoz, Stand Dezember 2004.
16. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, Porter LE: Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 24:2047-2055, 2006
17. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P: In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 27:484-490, 2004
18. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P: Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 54:2206-2211, 2005
19. Bakris G, Weston WM, Rappaport EB, Freed MI: Rosiglitazone produces long-term reductions in urinary albumin excretion in type 2 diabetes (Abstract). *Diabetologia* 42:A230, 1999
20. Fachinformation Avandamet®, Stand Januar 2008.
21. Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Ryden L: Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 29:177-184, 2008
22. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD: Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 49:930-936, 2006
23. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 29:166-176, 2008
24. Muhlhauser I, Sawicki PT, Berger M: Possible risk of sulfonylureas in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetologia* 40:1492-1493, 1997
25. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, McMurray JJ, McMorn SO, Roberts JN, Zambanini A, Wilding JP: A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 49:1696-1704, 2007

26. Lago RM, Singh PP, Nesto RW: Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 370:1129-1136, 2007

Anhang A zur Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (Anm. d. Red.)

- Adjudication of events in ADOPT and ICT (Methodenbeschreibung zur Adjudizierung der kardiovaskulären Ereignisse in ADOPT)

Adjudication of Events in ADOPT and ICT

R. Paul Afting, CVM MDC Clinical, GlaxoSmithKline, Upper Merion, Pennsylvania

The external cardiology review of all serious adverse events in ICT and ADOPT was preceded by the development of two documents: (1) adjudication rules and (2) an analysis plan containing endpoint definitions.

The adjudication rules, developed by Drs. Milton Packer and Peter Kowey independent of GSK, described the adjudication process and classified events into the following categories: non-fatal myocardial infarction (sub-categorized as definite or unconfirmed) and cardiovascular death (sub-categorized as fatal myocardial infarction, sudden death, and other cardiovascular death).

The analysis plan, developed as a collaborative effort between GSK and Drs. Packer and Kowey, provided endpoint definitions. The definition of endpoints reflected active involvement by Drs. Packer and Kowey and their recommendation that the primary endpoint be defined to capture events most likely to represent myocardial infarction.

Drs. Packer and Kowey specifically advocated that sudden death be included in this primary endpoint since 70-80% of patients who experience sudden death have ischemic heart disease as the underlying substrate due to atherosclerotic changes of the coronary arteries [Zipes, 1998; Priori 2001], and a recommendation from the recently published joint guideline of the European Society of Cardiology, the American College of Cardiology, the American Heart Association and World Heart Federation to specifically include sudden death in its uniform definition of myocardial infarction [Thygesen, 2007]. As a result, the pre-specified primary endpoint of the analysis was defined to include the following events: definite non-fatal myocardial infarction, fatal myocardial infarction, and sudden death.

Recognizing the inherent limitation of reviewing serious adverse event case narratives as compared with in-stream adjudication, Drs. Packer and Kowey provided a more medically conservative definition of myocardial infarction as a secondary endpoint. This definition included all components of the primary endpoint plus unconfirmed non-fatal myocardial infarction (i.e., definite and unconfirmed non-fatal myocardial infarction, fatal myocardial infarction, and sudden death).

References:

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2525-38.

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden

Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2001;22(16):1374-450.

Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation. 1998;98(21):2334-51.

A 1.5 Takeda Pharma GmbH (Stellungnahme I)

Autoren:

Hübner, Reinhold, Dr.

Fuchs, Winfried, Dr. Dr.

Adresse:

Dr. Reinhold Hübner

Takeda Pharma GmbH

Viktoriaallee 3-5

52066 Aachen

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG

**„Glitazone zur Behandlung des
Diabetes mellitus Typ 2“**

Auftrags-Nr. A05-05A

**Dr. med. Reinhold Hübner/
Dr. med. Dr. rer. nat. Winfried Fuchs
Takeda Pharma GmbH**

„Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik“

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

1. Verfehlen der Ziele des Berichtsplans

Unter „Ziele der Untersuchung“ [IQWiG Vorbericht A05-05A, Seite 3] werden die vergleichende Nutzenbewertung des jeweiligen **Glitazons vs. Placebo** sowie **vs. einer anderen blutzuckersenkenden Behandlung** und außerdem von **Pioglitazon und Rosiglitazon untereinander** genannt.

Diese Ziele werden aus unserer Sicht mit dem vorliegenden Vorbericht nicht erreicht. So liegt weder ein Vergleich als alleinige Therapie mit Metformin bzw. Sulfonylharnstoff noch zwischen den Glitazonen vor.

Dabei sollte die Nutzenbewertung auf einer „Gegenüberstellung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen“ beruhen.

Eine solche Gegenüberstellung, z. B. mit Sulfonylharnstoffpräparaten, wurde weder für die erwünschten, noch für die unerwünschten Effekte ernsthaft unternommen.

Durch nicht nachvollziehbare Ausschlussentscheidungen des IQWiG wurden am Ende lediglich 5 (fünf!) Pioglitazon-Studien und 14 Rosiglitazon-Studien in den „Studienpool zur Nutzenbewertung“ herangezogen [IQWiG Vorbericht A05-05A, Seite 41]. Darunter ist **keine einzige Mono-Studie**, obwohl es sich hier sehr wohl um eine zugelassene Indikation handelt, wenn auch mit Einschränkungen sowie keine direkte Vergleichsstudie zwischen Pioglitazon und Rosiglitazon. Von den vier für Pioglitazon gültigen Teilindikationen wurde eine (Mono) völlig ausgeblendet, obwohl es hier unseres Wissens mindestens 8 Studien vs. Met. und 18 vs. SU gibt. Im Anhang der ausgeschlossenen Studien im IQWiG Vorbericht werden hier nur 4 (vs. Met.) und 10 (vs. SU) aufgeführt.

Die Beurteilung der Indikation „**orale Zweifach-Kombinationstherapie**“ des IQWiG stützt sich im Falle des Pioglitazons auf 2 Studien (Pioglitazon vs. SU/+ Met.). Hier liegen unseres Wissens mindestens 7 Studien (Pio. vs. Met./+ SU sowie Pio. vs. SU/+ Met.) vor.

Bei der nur für Pioglitazon zugelassenen „**Insulin-add-on**“ Indikation kommt lediglich eine chinesische Studie (Jin) zur Bewertung, obwohl nach unserer Kenntnis 14 Studien für Pioglitazon in Kombination mit Insulin publiziert sind.

Zwar werden einzelne vom IQWiG identifizierte Studien im Anhang E des Vorberichts (S. 295 ff.) aufgelistet, die Liste ist und bleibt aber lückenhaft.

In einer gesonderten Stellungnahme werden zusätzliche, vom IQWiG ausgeschlossene bzw. nicht genannte relevante Studien angesprochen.

Zwischenfazit

Durch nicht adäquate Kriterien beim Studieneinschluss bzw. durch die Nichtberücksichtigung weiterer vorliegender Studien beschränkt das IQWiG den zur Bewertung des Nutzens der Glitazone herangezogenen Studienpool willkürlich auf eine sehr geringe Zahl von Studien (im Falle von Pioglitazon auf fünf!).

Die Beurteilung des Nutzens in den zugelassenen Indikationen ist zudem begrenzt auf eine Auswahl an Teilindikationen, die außerdem nur unzureichend mit den ausgewählten Studien abgebildet werden.

2. Nicht berücksichtigte Zulassungsstudien zu Pioglitazon

Im Rahmen der europäischen Zulassung von Pioglitazon wurden von der EMEA zusätzliche Langzeit-Studien gefordert, insbesondere ein direkter Vergleich von Pioglitazon zu Metformin (Met.) und zu Sulfonylharnstoffen (SH), sowohl was die Monotherapie als auch die zusätzliche Therapie mit Pioglitazon zusammen mit Met. bzw. SH angeht.

Dazu wurde eine 1-Jahresstudie vs. Met. (EC 404), eine 2-Jahresstudie vs. SH Gliclazid (EC 405/EC 415) sowie je eine 2-Jahresstudie als „Add-on“ Vergleich von Pioglitazon vs. SH (Gliclazid) zusätzlich zu einer nicht ausreichend wirksamen Metformin-Basistherapie (EC 410) und ein Vergleich Pioglitazon vs. Met. bei bestehender und fortgesetzter SH-Basistherapie (EC 409) durchgeführt. Diese als **Quartet-Studien** publizierten Untersuchungen umfassten insgesamt ca. 3.600 Patienten [Schernthaner (2004), Charbonnel (2005), Tan (2005); Hanefeld (2004), Matthews (2005)].

Darüber hinaus wurde auch eine Outcome-Studie mit kardiovaskulären Endpunkten verlangt. Diese Studie wurde als PROactive-Studie an ca. 5.200 Patienten über knapp 3 Jahre durchgeführt und ist in die Bewertung des IQWiG eingegangen [Dormandy (2005)].

Von den sogenannten Quartet-Studien wurden jedoch 3 von 4 Studien durch das IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen. Lediglich eine Studie (EC 410, 620 Patienten) wurde berücksichtigt.

Diese ausgeschlossenen Studien erlauben einen differenzierten Vergleich von „erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen“, wie es auf Seite 3 des Vorberichts gefordert wird, so z. B. zur Rate der Hypoglykämien im direkten Vergleich zu SH [Studien EC 405/EC 415, publiziert unter Charbonnel (2005), Tan (2005)] oder zu u. a. renalen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen von Met. [Studie EC 404, publiziert unter Schernthaner (2004)].

3. Selektive Betrachtung der „Zielgrößen“

Im Vorbericht wird zwar auf das Therapieziel „Hypoglykämien“ eingegangen, doch wird hierzu nur ein Bruchteil der vorhandenen Daten berücksichtigt und wohl deshalb werden auch nur „Hinweise“ auf einen Zusatznutzen beim Parameter „Hypoglykämien“ gesehen.

Bei Berücksichtigung der gesamten Evidenz zu diesem Punkt, insbesondere der vielfältigen Vergleichsstudien (Mono./Kombination) zu Sulfonylharnstoffpräparaten (wie z. B. Studie EC 405), hätte es hier einen klaren **Beleg** für einen Zusatznutzen gegeben.

Zu den weiteren „Zielgrößen“ des Berichtsplans gehören u. a., neben den Hypoglykämien, auch die „**sonstigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen**“. Obwohl deren Bewertung gemäß Untersuchungsziel verlangt wird, werden diese nur sehr selektiv und unter Vernachlässigung der UAWs der „Standardtherapien“ betrachtet. So fehlt z. B. eine Bewertung von Metformin-typischen Nebenwirkungen (gastrointestinale Nebenwirkungen, Einschränkung der Nierenfunktion) oder der von Sulfonylharnstoffen (mit Ausnahme der typischen Hypoglykämien, die eingeschränkt bewertet werden).

Bei der Nierenfunktion zeigt sich ein klarer Unterschied vs. Met. zugunsten von Pioglitazon, z. B. ersichtlich am Albumin-/Kreatinin-Quotienten [Erdmann E., Int. J. Cardiol. 2006, 107, 147 – 53], was auch in der Fachinformation zu actosTM (Stand 8/2007, Seite 4, linke Spalte) ersichtlich ist [Fachinformation actosTM (Stand 08/2007)].

Dito unterscheiden sich die Präparate deutlich in ihrer gastrointestinalen Verträglichkeit, was sich in den AE-Raten zeigt (Studien EC 404, EC 409) [Übersicht bei Belcher (2005)]. So liegt die Gesamtrate an GI-Nebenwirkungen (Diarrhoe und Nausea) für Pioglitazon bei 5,5 % und bei Metformin bei 15,3 % in der o. g. Studie EC 404 [Schernthaler (2004)]. Diese Kriterien sind entscheidend bei der Frage, ab wann eine Unverträglichkeit für Metformin und damit eine Indikation für actosTM vorliegt!

Bei Sulfonylharnstoffpräparaten ist hier auf die typischen Nebenwirkungen [Gewicht/Hypoglykämien] hinzuweisen.

Diese o. g. typischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Standardtherapien werden bei der Bewertung der Glitazone völlig ausgeblendet. Doch gerade dieses unterschiedliche Profil macht es für den Therapieentscheider aus, wann er welches Präparat einsetzt.

4. Methodik der Studienselektion durch das IQWiG

Das vom IQWiG angewandte Einschlusskriterium „Patienten außerhalb des Zulassungsstatus behandelt“ bzw. hier „Bestehen einer Metforminkontraindikation bzw. – unverträglichkeit“ führt bei der Selektion der Studien zu einer Verzerrung der Ergebnisse.

Im Allgemeinen wird vom pharmazeutischen Unternehmen bei der Entwicklung z. B. eines neuen oralen Antidiabetikums von den Zulassungsbehörden in Europa der Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu Therapiealternativen (wenn vorhanden) gefordert.

Da bei der Therapie des Typ 2 Diabetes Metformin und SH unbestritten zu den therapeutischen Alternativen zählen, werden somit Vergleichsstudien zu diesen o. g. Präparaten notwendig, soll das Zulassungsziel auch eine Monotherapie umfassen. Wie aber soll eine randomisierte Vergleichsstudie mit actosTM vs. Metformin bei Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, durchgeführt werden?

Zugelassen wurde seinerzeit aber zunächst nur eine Kombinationstherapie (Glitazon zusammen mit Met. oder SU) und erst mit Vorliegen der o. g. Vergleichsstudien über mind. 1 Jahr eine (eingeschränkte) **Monotherapie**. Bei Studienplanung und Durchführung war diese EMEA-Einschränkung (Patienten, „für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist“) naturgemäß noch nicht bekannt, weshalb die einschlägigen Entwicklungsstudien bei geeigneten Typ 2 Diabetes-Patienten gemacht wurden, auch bei solchen, für die keine Kontraindikation für Metformin vorlag.

Im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan forderte seinerzeit das IQWiG von den Herstellern, zu zeigen, dass sich Patienten mit oder ohne Kontraindikation für Met. (z. B. bei Randomisierung auf Pioglitazon oder SH), nicht unterschiedlich verhalten. Diese Vergleichbarkeit wurde der EMEA für Pioglitazon durch entsprechende Subgruppenanalysen belegt [Schreiben Takeda Pharma an IQWiG vom 20.08.2007 (mit Anlagen)]. So findet sich in „Conclusions“ folgende Bewertung: „The studies where pioglitazone was added to sulphonylurea showed consistently that where metformin would have been contra-indicated or where likely to be poorly tolerated, the overall efficacy of pioglitazone is similar to the total group in controlled studies, and the effect is maintained in the long term“.

Dem IQWiG wurden damals dieselben Auswertungen vorgelegt, ohne dass es zu einer Berücksichtigung der o. g. Studien kam.

Ein gutes Beispiel für die Entwicklungsdynamik von Indikationen stellt die PROactive Studie dar [Dormandy (2005)]. Erst durch die Durchführung dieser Studie mit erweiterten Einschlusskriterien (seinerzeit war die Insulin-add-on Indikation für Pioglitazon und ebenso die Dreifachkombination in Europa noch nicht zugelassen) konnte mit den dann vorliegenden Ergebnissen bei der EMEA eine erweiterte Zulassung beantragt werden, die (am Beispiel Insulin-add-on) im Januar 2007 in die von der EMEA verabschiedete Fachinformation einfließt.

Dies führte dann logischerweise zu einer entsprechenden Berücksichtigung der PROactive-Studie bei der IQWiG-Bewertung, die ein Jahr zuvor noch keinen Eingang gefunden hätte.

Auch die anfänglich nach der Zulassung noch geforderten monatlichen Transaminasenkontrollen (was auf die Hepatotoxizität von Troglitazon, dem ersten Vertreter dieser Stoffklasse zurückzuführen war) konnten durch entsprechende Daten aus neuen Studien durch die EMEA deutlich zurückgenommen werden [Fachinformation actosTM, Stand August 2007].

Im Gegensatz zum IQWiG zieht die EMEA die **gesamte Evidenz** zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Präparates heran, was dazu führt, dass die jeweilige Fachinformation auch bei neuen Daten zur Sicherheit regelmäßig aktualisiert wird.

Studien-Selektions-BIAS

Durch die oben beschriebene Selektion von Studien und die auch damit verbundene Begrenzung der Evidenz auf einige wenige Studien, kommt es zu zum Teil verzerrenden Feststellungen im IQWiG-Vorbericht.

Unter „Schaden“ werden die von der EMEA in den Fachinformationen zu beiden Glitazonen beschriebenen Effekte, wie „Herzinsuffizienzen“ oder „Frakturen“ zwar für Pioglitazon aufgeführt, nicht jedoch (wegen der einseitigen Studienausswahl und dem Ausschluss der ADOPT-Studie) für Rosiglitazon! Hier berücksichtigt die EMEA neue Erkenntnisse mit der vergleichbaren Anpassung der jeweiligen Fachinformationen zu „actosTM“ bzw. „Avandia“.

Bei einem weiteren Aspekt, nämlich der vor ca. einem Jahr mit der Publikation von Nissen begonnenen Diskussion der kardiovaskulären Verträglichkeit der Glitazone ist die EMEA in der differenzierten Anpassung der Fachinformation ebenfalls einen deutlichen Schritt weiter.

5. Ignorieren aller pleiotropen Effekte

Durch die vom IQWiG vorgenommene stark eingeschränkte Studienselektion gemäß den im Berichtsplan definierten, nicht adäquaten Kriterien, kommt es zum Ausschluss von vielen validen Daten. So wurde keine einzige Studie berücksichtigt, bei der andere als unter „Zielgrößen“ vom IQWiG definierte Parameter untersucht wurden.

Die umfangreichen Daten, die über die blutzuckersenkende Wirkung von Pioglitazon hinausgehen, wie die Effekte auf den Lipidstoffwechsel (Senkung von Triglyzeriden, Erhöhung von HDL-Cholesterin etc.), auf die Mikroalbuminurie, auf Entzündungsparameter wie hs-CRP, auf Adiponektin, die Intima-Media-Dicke oder das Atheromvolumen werden ignoriert.

Diese zusätzlichen Ergebnisse von Pioglitazon tragen jedoch in beeindruckender Weise zur Nutzenbewertung bei, da diese Zusatzeffekte gerade bei den kardiovaskulären Komplikationen des Typ 2 Diabetes entscheidend zur Prognose beitragen.

Fazit

Durch eine realitätsfremde Studienselektion bleibt ein Großteil der Daten zu den Glitazonen unberücksichtigt, so z. B. die Mehrzahl der actosTM-Zulassungsstudien für die EMA. Auch werden dabei wichtige, für die Prognose des Patienten relevante, Zusatzeffekte ausgeblendet. Trotz dieser Einschränkungen kommt der Vorbericht zu dem Ergebnis, dass es für Pioglitazon durch die PROactive Studie Hinweise für einen Zusatznutzen gibt, z. B. bei entscheidenden kardiovaskulären Endpunkten. Bei Berücksichtigung der breiten Evidenz ergäben sich u. E. klare **Belege** für einen Zusatznutzen von Pioglitazon.

Durch die Studiauswahl und –bewertung kommt es außerdem zu einer Verzerrung bei der Bewertung der Verträglichkeit der Glitazone.

Das vom IQWiG selbst gesteckte Ziel einer Nutzenbewertung der Glitazone im Vergleich zu Therapiealternativen wird aus unserer Sicht mit diesem Vorbericht nicht erreicht.

Literatur

Belcher G, Lambert C, Edwards G et al.: Safety and tolerability of pioglitazone, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. **In: Diabetes Research and Clinical Practice 70 (2005): 53 – 62.**

Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner GH et al.: A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. **In: Diabet Med 22(4) (2005): 399 – 405.**

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al.: Sekundärprävention von makrovaskulären Ereignissen bei Typ-2-Diabetikern in der PROactive-Studie (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): eine randomisierte, kontrollierte Studie. **In: Lancet 366 (2005) : 1279 – 1289.**

Fachinformation actos™, Stand August 2007

Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH et al.: One-Year Glycemic Control with A Sulfonylurea Plus Pioglitazone Versus A Sulfonylurea Plus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. **In: Diabetes Care 27(1) (2004): 141 – 147.**

Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M et al.: Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. **In: Diabetes Metab Res Rev 21(2) (2005): 167 - 174.**

Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B et al.: Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. **In: J Clin Endocrinol Metab 89(12) (2004): 6068 – 6076.**

Schneider CA, Ferrannini E, DeFronzo R et al.: Effect of Pioglitazone on Cardiovascular Outcome in Patients with Diabetes And Chronic Kidney Disease - a Subgroup Analysis from the PROactive Study. **In: J Am Soc Nephrol 19(1) (2008): 182 – 187**

Tan MH, Baksi A, Krahulec B et al.: Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. **In: Diabetes Care 28(3) (2005): 544 – 550.**

A 1.6 Takeda Pharma GmbH (Stellungnahme II)

Autoren:

Hambrügge, Maria, Dr.

Adresse:

Dr. Maria Hambrügge
Takeda Pharma GmbH
Viktoriaallee 3-5
52066 Aachen

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG

**„Glitazone zur Behandlung des
Diabetes mellitus Typ 2“**

Auftrags-Nr. A05-05A – Version 1.0

**Dr. rer. nat. Maria Hambrügge
Takeda Pharma GmbH**

**Verweis auf weitere qualitativ angemessene Studien
mit Relevanz für die Nutzenbewertung
des Pioglitazons**

**Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht
GLITAZONE ZUR BEHANDLUNG DES DIABETES MELLITUS TYP 2
Auftrag A05-05A - Version 1.0**

I. Einbeziehung der bisher ausgeschlossenen Monotherapie-Studien und weiterer Kombinationsstudien in die Nutzen-Bewertung

Die im IQWiG-Vorbericht zur Nutzen-Bewertung der Glitazone herangezogene Datenlage ist sehr limitiert (z.B. nur 5 Studien zu Pioglitazon, davon die Publikationen von Umpierrez¹ und von Jin² laut IQWiG ‚mit groben Mängeln‘) und sollte um eine Vielzahl vorhandener umfangreicher Mono- und Kombinationstherapie-Studien erweitert werden, die die Kriterien des IQWiG hinsichtlich des Studiendesigns (randomisiert, doppelblind) und der Studiendauer (mindestens 24 Wochen) erfüllen.

Diese Studien sind im Anhang E des IQWiG-Vorberichtes als solche aufgeführt, bei denen die Patienten außerhalb des Zulassungsstatus behandelt wurden bzw. bei denen unklar ist, ob die Patienten entsprechend der Zulassung behandelt wurden. Als Ausschlussgrund für die meisten dieser Studien wird das Fehlen einer Metformin-Intoleranz oder -kontraindikation oder der fehlende Nachweis einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter maximal verträglicher Metformindosis genannt.

| Studie | Design | Patientenzahl | Dauer der Behandlung |
|---------------------|---|--------------------------|----------------------|
| EC 404 (QUARTET) | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=597 Met: n=597 | 52 Wo |
| H6E-V1-GLAE | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=105 Met: n=100 | 32 Wo |

Tabelle 1: *Pioglitazon versus Metformin in der Monotherapie
(Einschlusskriterien für die Monotherapie laut Zulassung im geforderten Studiendesign methodisch nicht umsetzbar)*

| Studie | Design | Patientenzahl | Dauer der Behandlung |
|-------------------------|---|---|----------------------|
| EC 405 (QUARTET) | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=624 Glic: n=626 | 52 Wo |
| EC 415 (ext. EC 405) | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=270 Glic: n=297 | 104 Wo |
| EC 204 | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=89, Glibcl.: n=93, Placebo: n=88 | 26 Wo |
| PioC/SU04/TIF | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=146 Glicl: n=137 | 1 Jahr |
| 01-00-TL-OPI-501 | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=251 Glyb: n=251 | 56 Wo |

Tabelle 2: *Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff in der Monotherapie
(ohne Metformin-Intoleranz/-kontraindikation als Einschlusskriterium)*

| Studie | Design | Patientenzahl | Dauer der Behandlung |
|----------------------------------|---|---------------------------------|----------------------|
| EC 409 ^a (QUARTET) | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio+ SU: n=319 Met+SU: n=320 | 52 Wo |

^a Typ 2 Diabetes in Monotherapie mit Sulfonylharnstoff nicht adäquat kontrolliert

Tabelle 3: *Pioglitazon versus Metformin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff (SU) (Einschlusskriterien laut Zulassung im geforderten Studiendesign methodisch nicht umsetzbar)*

| Studie | Design | Patientenzahl | Dauer der Behandlung |
|------------------|---|--------------------------------------|----------------------|
| 01-00-TL-OPI-506 | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio+ Met: n=1051 Glyb+Met: n=1046 | 156 Wo |

Tabelle 4: *Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff in der Kombinationstherapie mit Metformin (Met) (ohne das Einschlusskriterium der inadäquaten Blutzuckereinstellung trotz maximal verträglichen Metformindosen)*

Informationen zu weiteren in Anlage E des Berichtes genannten und bisher nicht in die Nutzen-Bewertung eingegangenen Studien sind in Anlage 1 zu dieser Stellungnahme enthalten.

Als Konsequenz der Einschränkung der herangezogenen Studiendaten konnte eine Nutzen-Bewertung der Glitazone versus Metformin als First-Line-Therapie in der Monotherapie nicht durchgeführt werden. Als weitere Konsequenz ging umfangreiches Datenmaterial zur Kombinationstherapie bisher nicht in die Nutzen-Bewertung durch das IQWiG ein.

Anhand von Subgruppenanalysen, die von Takeda für mehrere Studien durchgeführt worden waren, konnte mit großer Konsistenz gezeigt werden, dass das Ausmaß der Senkung des HbA_{1c} bei Metformin-intoleranten Patienten mit dem bei Metformin-toleranten Patienten vergleichbar ist. Das entsprechende Dokument fand im Rahmen der Nutzen-Bewertung des IQWiG bisher keine Berücksichtigung.

Metformin weist im Vergleich zu Pioglitazon zusätzliche Kontraindikationen wie renale Insuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie zusätzliche Unverträglichkeitsreaktionen (vor allem gastrointestinale Symptome) auf, die für Pioglitazon irrelevant sind. Umso weniger ist zu erwarten, dass Patienten ohne Metformin-Intoleranz oder Kontraindikation im Vergleich zu Metformin-intoleranten Patienten (oder aber solchen, deren Blutzucker mit einer maximal verträglichen Metformindosis nicht adäquat eingestellt werden kann) ein verändertes oder gar schlechteres Verträglichkeitsprofil gegenüber Pioglitazon aufweisen.

Wenn schon nicht in die Bewertung der klinischen Wirksamkeit, so sollten diese Studien daher zumindest in die Sicherheitsbewertung der Glitazone einfließen. Dies würde dem Vorgehen des CHMP bei der Bewertung der Arzneimittelsicherheit entsprechen, bei dem die gesamte Datenlage von Arzneimitteln berücksichtigt wird.

Ein solchermaßen erweiterter Ansatz wäre daher geeignet, die Evidenzlage des vorliegenden Berichtes mindestens hinsichtlich der Bewertung der Verträglichkeit als Teil der Nutzen-Bewertung der Glitazone deutlich zu verbessern.

II. Studienspezifische Gründe für den Einschluss der Studie 01-00-TL-OPI-506 sowie der PERISCOPE-Studie (01-00-TL-OPI-516)

Folgende Studien müssen aus unserer Sicht schon auf Basis der bisherigen Auswahlkriterien des IQWiG Eingang in die Nutzen-Bewertung finden:

- 01-00-TL-OPI-506 (s. Anhang E des IQWiG-Berichtes)

Im Rahmen dieser umfangreichen Safety-Studie mit einer Behandlungsdauer von 3 Jahren (156 Wochen) wurde Pioglitazon (n=1051) oder Glyburid (n=1046) in einer Stufentitration verabreicht. Falls eine Blutzuckerkontrolle innerhalb von 3 Monaten nicht erreicht wurde ($HbA_{1c} \geq 7.5\%$) oder eine Hyperglykämie auftrat, konnte eine Komedikation und Titration von Metformin bei solchen Patienten erfolgen, bei denen Metformin nicht schon in der Basistherapie enthalten war, ggf. auch unter zusätzlicher Gabe von Insulin.

Wenn auch maximal verträgliche Metformindosen nicht als Einschlusskriterium für diese Studie galten, so zeigte sich doch bei der Auswertung, dass 68 % der Patienten jedes Behandlungsarmes schon zu Beginn der Studie Metformin erhielten, ohne dass eine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht worden wäre (Einschlusskriterium: $HbA_{1c} \geq 7.0\%$, der mean HbA_{1c} (baseline) betrug in beiden Behandlungskollektiven 9.5 %).

Bei der Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) zeigten sich Unterschiede in der kardiovaskulären Verträglichkeit: so wurden im Patientenkollektiv unter Glyburid sechs Todesfälle dokumentiert, in der Pioglitazongruppe lediglich ein Todesfall. Die Todesfälle unter Glyburid waren zurückzuführen auf massive Koronararterienerkrankung, Herzstillstand, Herzinfarkt (2) und Atemstillstand, wohingegen die Ursache des Todesfalls unter Pioglitazon als Lungenödem infolge eines Herzinfarktes angegeben wurde.

- PERISCOPE (01-00-TL-OPI-516) (s. Anhang G des IQWiG-Berichtes)

Nach Abschluss der inhaltlichen Bearbeitung des IQWiG-Berichtes wurden die Ergebnisse der PERISCOPE-Studie veröffentlicht und dem IQWiG der Studienbericht zur Verfügung gestellt.

In dieser Studie wurden 543 Typ 2-Diabetiker mit Koronararteriosklerose (mittlere Krankheitsdauer von mehr als drei Jahren) über 18 Monate mit Pioglitazon (n=270) versus Glimepirid (n=273) behandelt, um den Effekt auf die Krankheitsprogression zu vergleichen.

Primäres Zielkriterium war die nominale Veränderung des Atheromvolumens im betroffenen Koronararteriensegment, gemessen mittels IVUS (Intravascular Ultrasound Imaging). Sekundäres Studienziel war die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse mit den folgenden patientenrelevanten kombinierten Endpunkten:

a) kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall, b) kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation, Carotis-Endarterektomie/Carotis-Stent, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz (CHF) c) kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz (CHF).

In dieser Studie konnte aufgrund der kleinen Fallzahl zwar kein Unterschied hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte festgestellt werden. Es traten jedoch trotz signifikant nachhaltigerer Blutzuckersenkung unter Pioglitazon (HbA_{1c} nach 72 Wo im Vergleich zu Baseline: Pio: - 0.50 %; Glimepirid: - 0.08 %; $p < 0.001$) mehr als doppelt so viele Hypoglykämien unter Glimepirid auf (101 (37.0 %) versus 41 (15.2 %) unter Pioglitazon).

Kardiovaskuläre Erkrankungen werden als Kontraindikation für Metformin auch im vorliegenden IQWiG-Bericht anerkannt. Damit erfolgte die Studie auch im engsten Sinn ‚im Rahmen der Zulassung‘ und sollte folglich Eingang in die Nutzen-Bewertung des IQWiG finden.

III. Einfluss der Studienselektion auf die Darstellung des Nutzens der Glitazone am Beispiel von Hypoglykämien

Auf Basis der Ergebnisse der einzig von den vier QUARTET-Studien berücksichtigten Studie EC 410 und der wegen des Open-Label-Designs mit Einschränkungen herangezogenen Studie von Umpierrez et al.¹ kommt der Vorbericht zu dem Schluss, dass es in der Zweifachtherapie mit Metformin einen Hinweis auf – jedoch keinen Beleg für - einen Vorteil des Pioglitazons gegenüber Sulfonylharnstoffen hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien gebe (s. Seite 141 des Vorberichtes).

Die genannten Studien zeigen hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien folgendes Profil:

| Studie | Patientenzahl n (randomisiert) | Behandlungsdauer | Reduktion HbA _{1c} (von Baseline, mean) | Hypoglykämien [% Pat m. AEs] | Hypoglykämien schwerwieg. [SAEs] | Studienabbruch wg. Hypoglykämie |
|-----------------------------|---|------------------|--|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| EC 410 ^b GLAQ | Pio+ Met: n= 313 Glicl+Met: n= 317 | 52 Wo | - 0.99 % | 1.3 % | 0 | 0 |
| | | | - 1.01 % | 11.2 % | 0 | 2 |
| | 104 Wo | - 0.89 % | 2.2 % | 0 | 0 | |
| | | - 0.77 % | 11.5 % | 1 | 3 (kum.) | |
| Umpierrez ^b | Pio+Met: n= 109 | 26 Wo | - 1.23 % | 0.9% | k. A. | k. A. |
| | Glime+Met: n= 101 | | - 1.30 % | 33% *** | k. A. | k. A. |

^b Unzureichende Blutzuckerkontrolle mit Metformin war Einschlusskriterium; k. A.: keine Angabe

*** p< 0.0001

Tabelle 5 a: Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff in der Kombinationstherapie mit Metformin
Änderung des HbA_{1c} und Inzidenz von Hypoglykämien – EC 410 und Umpierrez

In diesem Zusammenhang zeigt die bisher nicht in die Nutzenbewertung eingegangene Studie 01-00-TL-OPI-506 folgende Resultate:

| Studie | Patientenzahl n (randomisiert) | Behandlungsdauer | Reduktion HbA _{1c} (von Baseline, mean) | Hypoglykämien [% Pat m. AEs] | Hypoglykämien schwerwieg. [SAEs] | Studienabbruch wg. Hypoglykämie |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------|--|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 01-00-TL-OPI-506 ^c | Pio+ Met: n= 1051 | 156 Wo | -1.50 % | 3.8 % (40) | 0 | 2 (0.2 %) |
| | Glyb+Met: n= 1046 | | -1.40 % | 11.4 % (119) | 4 (0.4 %) | 20 (1.9 %) |

^c Komedikation von Metformin und Insulin bei HbA_{1c} ≥7.5 % nach 3 Monaten oder früher bei Auftreten von Hyperglykämie

Tabelle 5 b: Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff in der Kombinationstherapie mit Metformin

Ergebnisse hinsichtlich Änderung des HbA_{1c} und Inzidenz von Hypoglykämien aus weiteren bisher aus der Nutzen-Bewertung ausgeschlossenen Studien in der Mono- und in der Kombinationstherapie mit Pioglitazon sind in den folgenden Übersichten zusammengefasst:

| Studie | Patientenzahl (randomisiert) | Behandlungs- dauer | Reduktion HbA _{1c} (von Baseline, mean) | Hypoglykämien [% Pat m. AEs] | Hypoglykämien schwer- wieg. [SAEs] | Studien- abbruch wg. Hypoglykämie |
|------------------------------|---------------------------------|---|--|------------------------------------|---|---|
| EC 405 | Pio: n= 624 | 52 Wo | -1.43 % | 3.5 % | 0 Pat | 0.2 % (1) |
| | Glic: n= 626 | | -1.35 % | 10.1% | 1 Pat | 0.8 % (5) |
| EC 415 | Pio: n= 270 | 104 Wo | -1.52 % | 4.8 % | - | 1.1 % (3) |
| | Glic: n= 297 | | -1.34 % | 13.1% | - | 0.7 % (2) |
| EC 204 | Pio: n= 89, | 26 Wo | -0.69 % | 3 Pat. | - | - |
| | Glibcl.: n= 93, | | -0.91 % | 6 Pat. | - | 1 Pat. |
| | Placebo: n= 88 | | +0.04 % | 2 Pat. | - | 1 Pat. |
| PioC/ SU04/ TIF | Pio: n=146 | 12 Mo | - 0.79 % | 1 Pat (0.7 %) | - | - |
| | Glicl: n= 137 | | 6 Mo: - 0.7 % 12 Mo: - 0.9 % | 2 Pat (1.5 %) | - | 2 Pat. (1.5 %) |
| | | | 6Mo: - 0.82 % 12Mo: - 0.7 % | | | |
| 01-00- TL- OPI- 501 | Pio: n= 251 | 56 Wo (davon 16 Wo Titrati- onsphase) | - 2.07 % | 4.4 % 11 Pat. 24 Epis. | 1 | - |
| | Glyb: n= 251 | | - 2.02 % | 24.3 % 61 Pat. 176 Epis. | - | 9 Pat. |

Tabelle 6: Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff in der Monotherapie
Änderung des HbA_{1c} und Inzidenz von Hypoglykämien

| Studie | Patientenzahl n (randomisiert) | Behandlungsdauer | Reduktion HbA _{1c} (von Baseline, mean) | Hypoglykämien [% Pat m. AEs] | Hypoglykämien schwerwieg. [SAEs] | Studienabbruch wg. Hypoglykämie |
|--------|--------------------------------|------------------|--|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| EC 409 | Pio+SU: n= 319 | 52 Wo | -1.20 % | 10.7 % (34 Pat.) | - | 1 (0.3 %) |
| | Met+SU: n= 320 | | -1.36 % | 14.1 % (45 Pat.) | - | 1 (0.3 %) |

Tabelle 7: Pioglitazon versus Metformin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen - Änderung des HbA_{1c} und Inzidenz von Hypoglykämien

In der nach Abschluss der inhaltlichen Bearbeitung des IQWiG-Berichtes publizierten PERISCOPE-Studie zeigten sich folgende Resultate:

| Studie | Patientenzahl n (randomisiert) | Behandlungsdauer | Reduktion HbA _{1c} (von Baseline) | Hypoglykämien (AEs) N (%) | Hypoglykämien schwerwieg. [SAEs] | Studienabbruch wg. Hypoglykämie |
|------------------|--------------------------------|------------------|--|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 01-00-TL-OPI-516 | Pio n= 270 | 72 Wo | - 0.50 %*** | (15.2 %) 41 AEs | 0 | 0 |
| | Glime n= 273 | | - 0.08 %*** | (37.0 %) 101 AEs | 3 (1.1 %) | 2 |

*** p>0.001

Tabelle 8: PERISCOPE: Pioglitazon versus Glimperid in der Monotherapie bei Patienten mit Koronararterienerkrankung – Änderung des HbA_{1c} und Inzidenz von Hypoglykämien

Diese Studien zeigen mit großer Konsistenz, dass es nicht nur einen Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie gibt, sondern dass dieser mit hoher Evidenz belegt ist.

Der Vorteil des Pioglitazons gegenüber den Sulfonylharnstoffen (auch bei gemeinsamer Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämie) wird auch seitens des IQWiG anerkannt und durch eigene Auswertungen bestätigt (s. S. 374 ff.). Durch Abschluss der genannten Studien geht er jedoch bisher nicht in die Nutzenbewertung ein.

In diesem Zusammenhang möchten wir auf eine irrtümlich falsche Angabe im Bericht hinweisen:

Auf S. 136 heißt es, dass unter der 2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin (AD-4833/EC410 und Umpierrez¹ 2006) ‚die Rate von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien statistisch signifikant höher als unter Sulfonylharnstoff und Metformin‘ war.

Tatsächlich war sie jedoch in beiden Studien statistisch signifikant niedriger (p>0.001), wie dies auch korrekt in der Tabelle des IQWiG-Berichtes auf S. 132 angegeben ist und durch eigene Berechnungen des IQWiG bestätigt wurde.

Anmerkung: In einer Vielzahl der Auswertungen des Berichtes zu den Studien ‚mit unklarer Anwendbarkeit‘ ist der Hinweis ‚k. A.‘ (keine Angabe) genannt. Exemplarisch sei Tab. 56 (s. 374: Studien mit unklarer Anwendbarkeit - Gesamthypoglykämie) angeführt.

Dieser Erkenntnisstand bezieht sich auf die jeweils angegebenen Publikationen. Das IQWiG hat die Daten in vielen Fällen nicht - wie am Beispiel der drei nicht berücksichtigten QUARTET-Studien ersichtlich - bei Takeda Pharma angefragt. Sie können jedoch kurzfristig zur Verfügung gestellt werden. Die Aussagekraft der entsprechenden Übersichten zu den Studien ‚mit unklarer Anwendbarkeit‘ ist daher derzeit noch begrenzt.

IV. Nachhaltigkeit der antidiabetischen Wirkung der Glitazone im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen

Zahlreiche Studien haben zweifelsfrei belegt, dass die antidiabetische Wirkung der Glitazone im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen deutlich länger anhält. Dies ist im unterschiedlichen Wirkungsmechanismus beider Wirkstoffklassen begründet: die Insulinsekretion der insuffizienten β -Zelle lässt bei dauerhafter Einwirkung von Sulfonylharnstoff nach, wohingegen sie durch Glitazone nicht zusätzlich belastet wird. (Dies ist einer der Gründe, warum unter Glitazontherapie eine Insulinpflicht des Diabetes ggf. hinausgezögert werden kann.)

Eindrucksvoll wird dies u. a. in der PERISCOPE-Studie gezeigt, in der nach 72-wöchiger Behandlung mit Pioglitazon versus Glimepirid statistisch signifikante Unterschiede in HbA_{1c} , Nüchternblutzucker, Insulin und Pro-Insulin nachgewiesen wurden:

| Studie | Patientenzahl n | Behandlungsdauer | Reduktion HbA_{1c} (von Baseline, mean) | FPG [mg/dL] | Insulin (Change at final visit) [μ U/mL] | Pro-Insulin (Change at final visit) [pmol/mL] |
|----------------------------------|--------------------|------------------|--|----------------|---|---|
| 01-00-TL-OPI-516 (PERISCOPE) | Pio n= 270 | 72 Wo | - 0.50 %*** | - 6.9*** | - 7.4*** | - 7.9*** |
| | Glime n= 273 | | - 0.08 % | + 11.4 | + 4.0 | + 3.4 |

*** $p < 0.001$

Tabelle 9: Parameter des Glucose-Metabolismus aus der PERISCOPE-Studie

Vergleichbar zeigt sich dieser Effekt u. a. in der bisher von der Nutzen-Bewertung ausgeschlossenen Studie EC 415, in der nach 104-wöchiger Behandlung statistisch signifikant mehr Patienten unter Pioglitazon als unter Gliclazid die Blutzuckerkontrolle ($HbA_{1c} \geq 8.0$) aufrechterhalten konnten ($p < 0.001$) (Primary Efficacy Patients). Diese Ergebnisse standen im Einklang mit der Beobachtung, dass der ‚coefficient of failure‘ für Pioglitazon mit 0.20 % pro Jahr statistisch signifikant niedriger lag als unter Therapie mit Gliclazid (0.77 % pro Jahr) ($p < 0.001$).

In der Nutzen-Bewertung der Glitazone durch das IQWiG wird dieser zusätzliche Vorteil für die Glitazone gegenüber den Sulfonylharnstoffen bisher nicht aufgeführt. Er ist jedoch gerade im Hinblick auf die notwendige Langzeittherapie von Bedeutung und muss daher in der Nutzenbewertung der Glitazone Berücksichtigung finden.

Fazit

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Glitazone im Vergleich zu etablierten Therapieoptionen liegt umfangreiches Erkenntnismaterial aus Studien mit hoher Evidenz für die Mono- und die Kombinationstherapie vor. Die vorliegende Nutzen-Bewertung der Glitazone durch das IQWiG basiert dagegen auf einer stark eingeschränkten Datenlage, die der tatsächlichen Fragestellung zum Nutzen der Glitazone in der Therapie des Typ 2 Diabetes nicht gerecht wird.

Die bisher von der Nutzenbewertung ausgeschlossenen Studien wurden im vorliegenden IQWiG-Bericht bereits zum Teil hinsichtlich der Kriterien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgewertet. Aufgrund der bisherigen Ausschlusskriterien wurden umfangreiche Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus bisher ausgeschlossenen Studien nicht angefordert. Diese sollten im Folgenden ergänzt und mit dem bisher für die Nutzenbewertung anerkannten Datenmaterial zusammengeführt werden.

Auf einer solchermaßen erweiterten Evidenzlage wird man zu einer wissenschaftlich valideren Nutzen-Bewertung kommen, als dies auf Basis der zur Zeit vom IQWiG angelegten Kriterien möglich sein kann.

Die Nutzen-Bewertung des IQWiG liefert darüber hinaus keinen umfassenden Vergleich der Glitazone mit den vorhandenen therapeutischen Alternativen. Neben der fehlenden Gegenüberstellung des Nebenwirkungsspektrums des Metformins ist dies auch daran erkennbar, dass der Aspekt der Nachhaltigkeit der antidiabetischen Wirkung der Glitazone im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen bislang nicht in die Nutzen-Bewertung einfließt. Darüber hinaus wird im vorliegenden Bericht nicht darauf eingegangen, dass Metformin - im Gegensatz zu den Glitazonen - bei renaler Insuffizienz kontraindiziert ist und daher für einen relevanten Anteil der Typ 2 Diabetiker keine therapeutische Alternative darstellt.

Diese Aspekte sollten jedoch in der finalen Version der Nutzen-Bewertung durch das IQWiG berücksichtigt werden.

Anlage 1:

Weitere Studien aus Anhang E des IQWiG-Berichtes, die bisher nicht in die Nutzen-Bewertung eingegangen sind:

| Studie | Design | Patientenzahl | Dauer der Behandlung |
|-------------|---|-----------------------|------------------------|
| H6E-US-GLAI | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: 400 Rosi: 402 | 1 Mo lead-in + 6 Mo |

Tabelle A: Studien zum Vergleich Pioglitazon versus Rosiglitazon

| Studie | Design | Patientenzahl | Dauer der Behandlung |
|-------------------------------|---|---------------------------------|---|
| 01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO) | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=232 Glime: n=230 | 18 Mo |
| H6E-MCGLAC | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n= 91 Glibencl.: n= 109 | 52 Wo (12 Wo Titr. + 40 Wo) |
| H6E-MCGLAD | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n= 121 Glime: n= 123 | 52 Wo (12 Wo Titr. + 40 Wo) |
| EC503/K012 | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=92 Glime: n=87 | Ca. 26 Wo (2± 1 Wo. run-in + 24±2 Wo) |

Tabelle B: Studien zum Vergleich Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff

| Studie | Design | Patientenzahl | Dauer der Behandlung |
|----------|--|------------------------------------|---------------------------|
| PNFP-001 | randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert | Gesamt: n= 408 | 10 Wo run-in + 26 Wo |
| PNFP-012 | randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert | Study 1: n= 260 Study 2: n= 197 | 24 Wo |
| EC 201 | randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert | Pio: 167 Plac.: 84 | 26 Wo (10 Wo run-in +) |

Tabelle C: Studien zum Vergleich Pioglitazon versus Placebo in der Monotherapie

| Studie | Design | Patientenzahl | Dauer der Behandlung |
|------------|--|--------------------------------------|----------------------|
| H6E-MCGLAT | randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert | Pio + Ins.: 142 Plac. + Ins.: 147 | 12 Mo |

Tabelle D: Studien zum Vergleich Pioglitazon versus Placebo in Kombination mit Insulin

| Studie | Design | Patientenzahl | Dauer der Behandlung |
|---------------|---|-------------------------------------|-----------------------------|
| EC 501/K 001 | randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert | Pio: n=133 Acarbose: n=138 | 26 Wo |

Tabelle E: Vergleich von Pioglitazon in der Monotherapie versus andere Therapieoptionen

Anlage 2

Literatur:

¹ Umpierrez G., Issa M, Vlahinic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomised clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4): 751-759

² Jin HM, Pan Y. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic retinopathy. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30(4): 203-211

A 1.7 Takeda Pharma GmbH (Stellungnahme III)

Autoren:

Kiel, Gerhard, Dr.

Adresse:

Dr. Gerhard Kiel
Takeda Pharma GmbH
Viktoriaallee 3-5
52066 Aachen

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG

**„Glitazone zur Behandlung des
Diabetes mellitus Typ 2“**

Auftrags-Nr. A05-05A

**Dr. med. Gerhard Kiel
Takeda Pharma GmbH**

**„Allgemeine und spezielle Methodenkritik am Vorbericht
zum Auswahlverfahren der klinischen Studien“**

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studie

I. Diabetestherapie in der Praxis und Methodiken der kontrollierten Studie Eine Gegenüberstellung

Die Praxis am Beispiel einer typischen Kasuistik

Der HbA_{1c}-Wert von RS, männlich, 69 Jahre alt, Größe 170 cm, 80 kg schwer, mit einem seit 8 Jahren bekannten Diabetes ist im letzten Jahr kontinuierlich angestiegen und liegt jetzt bei 8,4 %. Die Überprüfung der Therapie lässt vermuten, dass die Monotherapie mit Metformin an ihre Grenzen gekommen ist.

RS ist multimorbid, der Hochdruck ist mit 150/95 mmHg nicht ausreichend kontrolliert, und neuerdings findet sich ein Anstieg des Kreatinins im Serum. Bei erneut positivem Mikroalbuminurie-Test könnte er auf einen viel schlechteren Zustand der Niere hinweisen als ihn der Serum-Kreatininwert von 1,6 mg% suggeriert. Tatsächlich weist dieser Wert unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und Körpergewicht auf einen Grad III-Funktionsverlust der Niere hin, denn die Kreatininclearance nach der Formel von Cockcroft-Gault beträgt nur noch 45,2 ml/min/1.73 qm. Der Beginn der Progression zur diabetischen Nephropathie?

RS hat einen ACE-Hemmer und braucht seit einem halben Jahr den β -Blocker wegen einer stabilen Angina pectoris, das Statin erhält er wegen des erhöhten Gesamtcholesterins zur Infarkt-Prävention.

Vielleicht sehen die Überlegungen des behandelnden Arztes so aus: Die Erhöhung der Metformin-Dosis kommt nicht in Frage, sie bliebe ineffizient, würde schlecht toleriert und ist jetzt wegen der schlechten Nierenfunktion ohnehin kontraindiziert. Für den Beginn einer Insulintherapie ist es noch zu früh, weil unser Mediziner – analog den DDG Praxis-Leitlinien von 2007 – ebenfalls die Meinung vertritt, daß es für diesen speziellen Fall weiterhin medikamentöse Optionen gibt, den HbA_{1c} unter 7% zu senken. Alternativen sind die Sulfonylharnstoffe oder die Glitazone. Unter den Sulfonylharnstoffen könnten bei Herrn RS allerdings leicht Verträglichkeitsprobleme auftreten, gerade mit Blick auf die Begleiterkrankungen und die Comedikation, v.a. auf die spezielle Hypoglykämiegefahr müßte man ihn besonders hinweisen. RS würde die Blutzuckerwerte engmaschiger kontrollieren müssen, am besten täglich in der häuslichen Selbstmessung. Außerdem ist von den Sulfonylharnstoffen bekannt, daß sie nicht nachhaltig in ihrer Wirkung sind, nach spätestens 2-3 Jahren würden die HbA_{1c}-Werte wieder ansteigen. Man müßte den Sulfonylharnstoff vorsichtig und einschleichend dosieren und die Therapie im zweiten Schritt mit Pioglitazon verstärken.

Die Situation ist nicht konstruiert, sie ist Alltag in der Diabetesbehandlung: Die Standardtherapie versagt fast zwangsläufig in dem Stadium, in dem sich die Endorganschäden manifestieren. Der Behandlungsdruck wird stärker und die neuen Maßnahmen sind eine kritische Weichenstellung. Evidenz zum korrekten Management ist gefragt.

Erfreulicherweise gibt es diese Evidenz aus PROACTIVE. Sie hat den Zusatznutzen von Pioglitazon hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte für eben solche Risikopatienten aufgezeigt. In dieser Studie war Pioglitazon zu unterschiedlichen, nicht mehr ausreichend wirksamen Standardpräparaten „add on“ gegeben worden, d. h. in Optionen, wie sie auch für unser Beispiel zur Entscheidung anstehen.

Fazit

Für den Risikopatienten, insbesondere den kardialen, gibt es Evidenz aus PROACTIVE, die belegt, daß eine Kombination mit Pioglitazon langfristig das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse reduziert bei gleichzeitig guter Kontrolle des HbA_{1c}.

Die Methodik in kontrollierten Studien

Evidenz für diese Situation aus den üblichen kontrollierten Vergleichsstudien mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen ableiten zu wollen, eingeschränkt auf die vom IQWiG geforderten Auswahlkriterien, ist nicht möglich, weil unser Patient ein Risikopatient ist und als Teilnehmer einer solchen Studie ausgeschlossen würde.

In Studien dieser Art ist es dem randomisierten Design und der Sicherheit der Studienteilnehmer geschuldet und daher methodisch unvermeidlich, dass sämtliche für Metformin und actosTM kontraindizierten Begleiterkrankungen sowie alle möglichen für diese Präparate bekannten Wechselwirkungen aus Comedikation beachtet werden.

Kontrollierte und randomisierte Studien mit anderem Design sind aus denselben ethischen Gründen nicht vorstellbar, weil die Ein- und Ausschlusskriterien so modelliert werden müssen, dass eine homogene Population von Studienteilnehmern entsteht und jedes der beiden Prüfpräparate in voller Übereinstimmung mit den Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen gemäß der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in Deutschland gültigen Zulassung ohne zusätzliches Risiko für den Studienteilnehmer angewendet werden kann. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe in kontrollierten Studien besser vertragen werden als in der Praxis. Es treten nur die spezifischen und häufigen Nebenwirkungen auf, während die stoffspezifischen ernstesten Probleme oder solche aus Interaktionen praktisch nie auftreten, eben weil Risiko-patienten nicht teilnehmen dürfen und für die Übrigen alle Vorsichtsmaßnahmen streng beachtet werden.

Beispiel Niereninsuffizienz

Weder Metformin noch die Sulfonylharnstoffe haben ein ähnlich günstiges Sicherheitsprofil für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie Pioglitazon. Pioglitazon kann ohne Anpassung der Dosis und unabhängig von der Nierenfunktion angewendet werden. Aus einer Vergleichsstudie mit Metformin könnte ein Zusatznutzen aber nicht extrahiert werden, weil er an Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion erhoben werden müsste, aber bereits ein Kreatininwert oberhalb 135 µmol/L (ca. 1,5 mg%) die klare Gegenanzeige für die Gabe von Metformin darstellt. Ältere Patienten können alleine durch den physiologischen Abbau und noch verstärkt durch die diabetische Glomerulosklerose bereits auf diesem Niveau eine Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min aufweisen. Der niedrige Grenzwert von 135 µmol/L muss in einer klinischen Studie bei strengerer Nutzen-Risikoabwägung als in der Praxis üblich, unbedingt für alle Patienten beachtet werden. Wenn darüber hinaus z. B. noch NSAR als Comedikation in einer

Studie zugelassen wäre, so würde die renale Elimination in relevantem Ausmaß sinken und Metformin würde akkumulieren.

Offenbar ist dieser Unterschied zwischen den Erfordernissen der Praxis auf einen Zusatznutzen bei eher kritischen Patienten einerseits und der ihr genau entgegenstehenden Logik aus randomisierten Studien, die methodisch bedingt wegen Metformin eine „low risk-population“ einschließen müssen, nicht ausreichend verstanden worden. Zum Beleg eines Zusatznutzens zu einer de facto unwirksam gewordenen oder kontraindizierten Standardtherapie muß die breitest möglich verfügbare Evidenz aus Vergleichsstudien durchgesehen werden.

Weiter ist verkannt worden, dass der aktuelle label-use nichts weiter ist als eine Restriktion der ursprünglichen vom Sponsor intendierten breiteren Indikation, und der Zusatznutzen sich eigentlich vollständig und evident aus demselben Studienmaterial destillieren lassen sollte, das den Behörden vorlag. Unter diesen Studien fanden sich diverse Vergleichsstudien mit Metformin und Sulfonylharnstoff in ausreichender Patientenzahl und in der breiteren, allerdings von der europäischen Behörde eingeschränkten Indikation.

In praxi dringend notwendige Effizienzreserven für Niereninsuffiziente zu heben wäre durch Pioglitazon möglich, weil Pioglitazon die Zulassung hat und die Kontraindikation von Metformin bei dieser Patientenpopulation wirksam wird. Zu kritisieren ist, dass die Kontraindikationen zu Metformin offenbar völlig ignoriert werden, was in eine Nutzenbewertung, die den Anspruch erhebt vergleichend zu sein, einen systematischen Bias einführt.

Diabetiker auf den Dialysestationen könnten sich einmal die Frage stellen, ob sie in einer entscheidenden frühen Phase der Progression nicht doch unterversorgt waren oder unter in Kaufnahme bekannter Risiken mit herkömmlichen oralen Antidiabetika „off-label“ behandelt wurden, wo möglicherweise schon eine bessere Option zur Verfügung stand.

Fazit

Anders als Metformin kann Pioglitazon ohne Anpassung der Dosis und unabhängig von der Nierenfunktion angewendet werden, die Daten hierzu finden sich nicht nur in den randomisierten und kontrollierten Vergleichsstudien, sondern darüber hinaus in den weiteren placebokontrollierten oder Pharmakokinetikstudien, die vom IQWiG zum Beleg eines weiteren Zusatznutzens unverständlicherweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Ein Nutzen durch Pioglitazon hätte aufgrund der breiteren Datenlage überprüft werden müssen.

Die Forderung, kontrollierte Studien vorzulegen, in denen bereits in den Ein- und Ausschlusskriterien sämtliche vom IQWiG geforderten Restriktionen abgebildet werden, ist nicht umsetzbar.

II Kritik zur ausschließlichen Anwendung des ITT-Prinzips Vergleichenden Beurteilung nachhaltiger Wirksamkeit in 1-Jahres-Studien

Beispiel EC 405 - PIO versus GLI

In bestimmten Fällen kann ein zusätzlicher Blick auf die per protokoll-Population mittels PP-Analyse methodisch zielführender sein als die bloße Betrachtung der ITT-Population, zumal in Studien für die zum Ersatz fehlender Werte das LOCF-Prinzip (last observation carried forward) greift, d. h. der jeweils letzte verfügbare Wirksamkeitswert (z. B. bei Patienten mit vorzeitigem Abbruch) in die Endanalyse eingeht. Die rigorose ITT-Anwendung in der Nutzenbewertung wird der vergleichenden Analyse zur nachhaltigen Wirksamkeit von Antidiabetika nicht gerecht, denn sie verwischt Differenzen, die erst nach längerer Anwendung zu sehen sind. Dies geschieht, wenn ausschließlich das ITT-Prinzip in Studien mit Laufzeiten von 1 Jahr und weniger zur Anwendung kommt.

Begründung: Bei Studien mit einem maximal 6 -12 monatigen follow up ist die PP-Analyse zur Wirksamkeit zielführender, insbesondere bei einem Präparat wie Pioglitazon, das seine maximale Wirksamkeit später erreicht als ein Sulfonylharnstoff, der schon früh die Blutzuckerwerte senkt und zumal noch bei Wahl eines Wirksamkeitsparameters wie HbA1c, der den Blutzucker wieder erst nach weiteren 12 Wochen (das ist die Lebensdauer der Erythrozyten) als "Mittelwert" des Blutzuckers des letzten Behandlungsquartals widerspiegelt.

Die PP-Population in EC 405 umfasst alle Patienten, für die HbA1c-Werte mindestens nach 24 Wochen und später vorliegen. Dies sind für PIO und GLI immerhin noch 88 % (544/616) bzw. 90 % (553/616) der jeweiligen ITT-Population. IQWiG toleriert eine Differenz von 10 %. Die maximale HbA1c-Reduktion unter GLI ist bereits nach 24 Wochen, nach PIO aber erst nach 32 Wochen zu sehen. Von ihren Nadiren aus gesehen blieb der HbA1c-Wert im weiteren Verlauf bis Woche 52 unter PIO jedoch relativ stabil und stieg um weniger als 0,2 % wieder an, wohingegen er unter GLI kontinuierlich und um insgesamt 0,41 % angestiegen war.

In der auf 2 Jahre erweiterten Gliclazid-Vergleichsstudie (EC 415), welche die Daten der Quartet-Studie EC 405 ergänzt (Publikation Tan et al, 2005) bleiben mehr Patienten unterhalb HbA1c < 8 %, wenn sie Pioglitazon anstelle von Gliclazid erhalten haben. Nach 104 Wochen sind es 47,8 % versus 37,0 %. Der Unterschied ist bereits nach 32 Wochen zu sehen, wird aber erst ab Woche 52 statistisch signifikant.

In der bereits PERISCOPE-Studie war diese Entwicklung gut zu sehen, wo die Blutzuckersenkung mit Pioglitazon signifikant nachhaltiger als unter Glimperid war, dessen Effekt auf HbA1c nach 72 Wochen praktisch kaum mehr nachweisbar war. Die 72-Wochen-HbA1c-Werte im Vergleich zu Baseline: PIO:-0,50 %; GLI:-0,08 %.

Fazit

Im zweiten Behandlungsjahr setzen die für SU typischen Symptome des Sekundärversagens ein mit einem Wiederanstiegen des HbA1c.

Diesen Zusatznutzen hätten insbesondere Patienten, die mit Metformin allein nicht ausreichend behandelt sind.

Die Blutzuckerkontrolle mit Pioglitazon ist signifikant nachhaltiger als die mit Sulfonylharnstoffen. Dies belegen kontrollierte Langzeitstudien mit Sulfonylharnstoffen. Zum Beleg müssen die auf 104 Wochen ausgedehnte Studie EC 415 und die PERISCOPE-Studie über 72 Wochen berücksichtigt werden.

III Konsistente Evaluierung häufiger und typischer Nebenwirkungen

Für die Analyse von Nebenwirkungen ist generell Konsistenz aus mehreren Studien nachzuweisen, zumal wenn die hierfür besser geeigneten direkt vergleichenden Studien abgelehnt werden. Spezifische und häufige Nebenwirkungen liefern in Mono- und Kombinationsstudien mit unterschiedlichen Kontrollen und unabhängig von der Indikation weitgehend konsistente Resultate.

Zwei Beispiele seien genannt:

1. Die US-amerikanische Studie **01-00-TL-OPI-506**, eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Safety-Studie versus Glyburid mit 2.120 Patienten und einer Laufzeit von 156 Wochen (3 Jahre), die von der FDA als erweiterter Bestandteil der Zulassungsunterlagen zum Nachweis der Leberverträglichkeit von Pioglitazon gefordert worden war.

Hinsichtlich des primären Endpunktes, den Inzidenzen von Leberschäden, definiert als ein ALT > 3-fach oberhalb des oberen Normalwertes, betrug die Zahlen nach 3 Jahren 0,38 % für Glyburid und 0,0 % für Pioglitazon. Auch insgesamt war Pioglitazon besser verträglich als der Sulfonylharnstoff, und dies betraf insbesondere wieder die Hypoglykämien (11,4 % versus 3,8 %), trotzdem zur Kontrolle des HbA1c unterhalb der Marke von 7,5 % im Laufe der Studie zu beiden Prüfpräparaten Metformin und Insulin hinzu gegeben werden durften. Todesfälle mit kardiovaskulärem Hintergrund waren unter der Behandlung mit Glyburid ebenfalls häufiger als unter Pioglitazon (5 versus 1).

2. In der **PERISCOPE-Studie (01-00-TL-OPI-516)**, in der 543 Diabetiker mit Koronararteriosklerose über 18 Monate mit Pioglitazon (N = 270) versus Glimepirid (N = 273) behandelt werden, um den Effekt auf die Krankheitsprogression zu vergleichen, traten mehr als doppelt so viele Hypoglykämien unter Glimepirid auf (101 (37 %)) als unter Pioglitazon (41 (15,2 %)).

IV Vermeidung einer Hypoglykämie

Die Hypoglykämie ist ein immanentes Risiko der Blutzuckersenkung, sie zu vermeiden und dennoch die langfristige Kontrolle erhöhter Blutzuckerwerte zu erhalten, ist eines der wichtigsten Ziele der Diabetestherapie. Als Komplikation stellt sie sich unterschiedlich dar: Für manche Patienten mag sie eben noch erträglich sein, sofern sie sich auf ein gelegentliches Schwindel oder Schwitzen reduziert, bei anderen wird sie lebensgefährlich, v. a. beim älteren Menschen, wenn sie unerwartet und plötzlich auftritt, wie nach längerer Nahrungskarenz, ungewohnter physischer Belastungen oder nach Diarrhoe und Erbrechen.

Die Hypoglykämie – auch die schwere Form- ist die bei weitem häufigste Nebenwirkung der Sulfonylharnstoffe (SU) mit Inzidenzen im oberen einstelligen %-Bereich. In Kenntnis dieser Datenlage und zu ihrer Vermeidung haben die Zulassungsbehörden eine Reihe von Vorsichtsmaßnahmen erlassen, die die Anwendung beim älteren Patienten und Herzkranken einschränken oder bei Patienten mit gestörter Nieren- oder Leberfunktion zu einer rechtzeitigen Korrektur der Initial- und Erhaltungsdosis führen soll.

Demgegenüber ermöglicht Pioglitazon eine weitgehend hypoglykämiefreie Behandlung, nicht nur in der Kombination mit Metformin (wie im Vorbericht angemerkt), sondern und vor allem auch in der zugelassenen Indikation als Monotherapie, ja selbst in der PIO/SU-

Kombination, wo in der EC 409 die Inzidenz an Hypoglykämien um 24 % seltener war als unter der Kombination MET/SU (10,7 % versus 14,1 %).

Comedikation und Hypoglykämie

Ein anderer Aspekt, der für bestimmte Patienten durchaus einen Nutzen bringt, ist die Polypharmazie mit hohem Interaktionspotential. Sie betrifft die erlaubte und verbotene Comedikation. Im Zusammenhang mit hypoglykämischen Reaktionen warnt die Fachinformation zu den Sulfonylharnstoffen ausdrücklich bei gleichzeitiger Behandlung u. a. mit folgenden für die Diabetiker wichtigen Wirkstoffen:

- Andere orale Antidiabetika
- Insulin
- ACE-Hemmer
- β -Blocker
- Salicylate
- Cumarin-Derivate
- Zahlreiche Antibiotika (z. B. Chinolon-Derivate, Tetracycline)
- Clofibrat und Analoga

Weil Pioglitazon frei von klinisch relevanten Wechselwirkungen ist, hätte ein zusätzlicher Nutzen für Insulin-Patienten, Hypertoniker oder Patienten mit Cumarin-Derivaten überprüft werden müssen. Dieser Nutzen im Verhältnis zu den Sulfonylharnstoffen ergibt sich bereits aus der Fachinformation zu den Sulfonylharnstoffen, die offenbar ignoriert wurde

Fazit

Die Vermeidung einer Hypoglykämie ist ein so gravierender Vorteil bei einer mit Pioglitazon durchgeführten Therapie, dass sie als Ergebnis der Nutzenbewertung im Vergleich zu einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen an prominenter Stelle und als signifikanter Zusatznutzen hätte benannt werden müssen. Mit dem bloßen „Hinweis“ auf einen Zusatznutzen bei „gemeinsamer Betrachtung mit der langfristigen Blutzuckersenkung“ wird man der Relevanz und der Häufigkeit dieses Symptoms nicht gerecht. Eine von Sorgen vor hypoglykämischen Episoden praktisch befreite Therapie bedeutet nicht nur eine höhere Lebensqualität, sie ermöglicht erst die straffe Blutzuckereinstellung als Rationale einer Kombinationstherapie.

Mit der **Studie von Umpierrez** ist eine Studie in die Bewertung eingeschlossen worden, die sich mit ihren Auswahlkriterien hinsichtlich der Prüfung des Punktes „Vermeidung von Hypoglykämien“ eine realitätsferne und künstliche Patientenpopulation geschaffen hat. Wenn sie dennoch die differenten Effekte auf die Hypoglykämie erkannt hat, dann nur weil die Differenzen zwischen Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen so groß waren, dass sie selbst in dieser Studie durchschlagen konnten.

In dieser von Sanofi-Aventis gesponserten Umpierrez-Studie werden ausschließlich Patienten mit auf Metformin nicht ausreichend kontrolliertem Diabetes eingeschlossen (gemäß der Vorgabe aus dem deutschen label-use), aber gleichzeitig ausdrücklich Diabetiker mit einer Hypoglykämie in der Vor-geschichte ausgeschlossen und Patienten mit einer SU-Therapie, die vor mehr als drei Monaten aus nicht näher bezeichneten Gründen beendet worden war, zugelassen. Somit führt sie nur Patienten in die Studie, die Sulfonylharnstoffe gut vertragen und v.a. hinsichtlich des Hypoglykämiekriteriums ein viel niedriges Risiko mitbringen als in der Praxis üblich. Dieser Gedanke war in einer efficacy-Studie methodisch zulässig, um die Power zur Efficacy-Analyse nicht durch zu viele vorzeitige Abbrüche zu schwächen. Wenn dennoch Hypoglykämien bei 33 % der Glimperid-Patienten dokumentiert werden konnten (im Unterschied zu nur 0,9 % der
Stellungnahme Dr. Kiel

Pioglitazon-Patienten), dann wegen des besonders sensiblen und objektiven Kriteriums, das die Hypoglykämie als das Unterschreiten eines festgesetzten Blutzuckerwertes in der BZ-Selbstmessung definiert.

Hypoglykämie ist eine spezifische, häufige und konsistente Nebenwirkung der Sulfonylharnstoffe. Die Umpierrez-Studie belegt dies trotz des Einschlusses einer für die Hypoglykämie „low-risk Population“. Die Tatsache, dass kein einziger Fall von schwerer Hypoglykämie unter SU aufgetreten ist, ist nicht repräsentativ, es handelt sich schlicht um einen Bias, der methodisch bedingt ist.

V Sekundärversagen der Sulfonylharnstoffe am Beispiel der Hyperglykämie

Die **Hyperglykämie** unter einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen ist nicht selten, sie spricht für ein Sekundärversagen der Therapie und ist ein bekanntes Phänomen für diese Stoffklasse, sie stellt eine Kontraindikation für SU dar und ist in der Fachinformation als „sekundäre Toleranzentwicklung“ bezeichnet.

Sie lässt sich in den Quartet-Studien EC 405 und EC 409 belegen. In EC 405 war die Hyperglykämie der häufigste Grund für einen Studienabbruch, bei 6 Patienten unter SU, bei nur einem Patienten unter Pioglitazon. In der PERISCOPE-Studie trat sie bei 3 SU-Patienten (1,1 %) und einem Pioglitazon-Patienten (0,4 %) auf, die Ereignisse wurden als „serious AE“ bezeichnet.

A 1.8 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

Wahler, Steffen, Dr.

Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.

Thole, Henning

Adresse:

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

**Stellungnahme zum Vorbericht
"Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2"
Auftrag A05-05A**

Am 16. Juni 2008 wurde der Vorbericht "Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2" vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht und zur Stellungnahme gestellt.

Wir begrüßen die Möglichkeit, mit einer Stellungnahme den Vorbericht zu kommentieren, und sehen bereits jetzt den Bedarf von Ergänzungen am Vorbericht.

Seite 1/4**Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus**

Für die Nutzenbewertung werden gemäß IQWiG-Methodik nur diejenigen Studien berücksichtigt, bei denen eine Anwendung der untersuchten Präparate im Rahmen der Zulassung erfolgte. Dies hat zur Folge, dass eine große Anzahl von Studien (z.B. Monotherapie-studien mit Glitazonen, Kombinationstherapie von Glitazon mit Sulfonylharnstoffen) nicht in die Nutzenbewertung eingegangen ist. Hier sind auch auch Langzeit-Studien mit Glitazonen betroffen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan wurde auf diese Problematik von der Deutschen Diabetes Gesellschaft und den beiden betroffenen Herstellern hingewiesen.

Die Anlage der Literaturrecherche bedingt bereits, dass die Evidenz nicht systematisch identifiziert werden kann. Die Nutzung der bestmöglichen Evidenz wird so systematisch vermieden. Nun führt die weitere Einschränkung auf Studien, die die Zulassungssituation in Deutschland exakt abbilden, hier zu einer noch weiter eingeschränkten Evidenzbasis, obwohl dies wissenschaftlich kaum zu begründen ist. Auch darauf wurde in der Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Berichtsplan sowie in der Erörterung bereits hingewiesen.

Dementsprechend wurde in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen vom IQWiG angekündigt, dass Studien mit unklarer Anwendbarkeit in das Fazit der Nutzenbewertung einbezogen werden.

Als „unklar anwendbar“ wurde vom IQWiG definiert, „wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlt und keine plausiblen Gründe vorhanden sind, die gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprechen. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Bericht ergänzend dargestellt, fließen jedoch nicht primär in die Nutzenbewertung ein. Die Anwendbarkeit der Studienergebnisse ist in der Regel unklar, wenn das Medikament als First-Line-Therapie eingesetzt wird und

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

Hauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer
- A74 -

die Zulassung sich auf eine Second-Line-Therapie bezieht (z. B. Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit). Dieses betrifft z. B. die Behandlung von Patienten in der Monotherapie mit einem Glitazon, auch wenn keine Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation besteht, wie in der ADOPT-Studie...“¹

Dennoch ist eine Einbeziehung dieser, wie auch weiterer, großer Studien in das Fazit des vorliegenden Vorberichts nicht erfolgt, die vorliegende Evidenz wird daher aus Sicht des VFA nicht ausreichend gewürdigt.

Darstellung der Ergebnisse

Seite 2/4

Die in Kapitel 4.1.3 des Berichtsplans dargestellten Zielgrößen der Nutzenbewertung werden im Vorbericht nicht konsistent beschrieben. Dies wird insbesondere am Beispiel der Zielgröße „Hypoglykämien“ deutlich.

- Im Ergebnisteil des Vorberichts wird diese Zielgröße im Kapitel 5.3.4 „Blutzuckereinstellung (HbA1c) und Hypoglykämien“ in Zusammenhang mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung beschrieben. Hier wird von einem Zusatznutzen der Glitazone gesprochen.²
- Im Diskussionsteil³ werden Hypoglykämien behandelt. Hier wird festgestellt, dass es einen „geringeren Schaden unter der Glitazontherapie“ im Vergleich einer Behandlung von Glitazon /Metformin mit Sulfonylharnstoff/Metformin gäbe. Es wird hier nicht von einem Zusatznutzen in Bezug auf die Zielgröße Hypoglykämie gesprochen.
- Im Fazit der Nutzenbewertung⁴ wird die Zielgröße Hypoglykämien wiederum in „der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung“ behandelt.

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-05A. Köln: IQWiG; 2007, S. 6.

² IQWiG. Glitazone ...a.a.O., S. 139

³ IQWiG. Glitazone ...a.a.O., S. 217.

⁴ IQWiG. Glitazone ...a.a.O., S. 219.

Transparenz des Verfahrensablaufs und 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.⁵

Das Methodenpapier Version 3.0 spricht dagegen nur von einer eventuellen Einbeziehung externer Expertise und/oder Meinung einzelner Betroffener, um die Zielkriterien zu definieren, und einer regelhaften Einbeziehung von einzelnen Betroffenen, Patientenvertretungs- und/oder Verbraucherorganisationen.⁶ Weder der optionale Einbezug noch die zu beteiligenden Gruppen entsprechen den gesetzlichen Vorgaben.

Seite 3/4

Im Vorbericht wie auch im Berichtsplan finden sich weder Angaben dazu, wer bei der Erstellung einbezogen wurde, noch zu welcher Zeit oder zu welcher Thematik dies geschah. Es handelt sich demnach um ein optionales, selektives Vorgehen, das in höchstem Maße intransparent ist.

Es werden weiterhin keine Dokumente veröffentlicht, die von den extern beauftragten Gutachtern erstellt wurden. Damit bleibt unklar, an welcher Stelle Ergebnisse der Analyse der beauftragten externen Experten vorliegen, und an welchen Stellen Festlegungen des IQWiG vorliegen. Im Ergebnis können die zur Kommentierung vorgelegten Dokumente Werturteile und Änderungen in den Aussagen enthalten, die als solche nicht kenntlich gemacht sind.

Der mögliche Grad einer Abweichung in den Aussagen bleibt somit vollständig unklar. Dass dies nicht nur eine Forderung oder Ansicht des VFA ist, kann daran bemessen werden, dass Defizite an der Transparenz und der Beteiligung im letzten Jahr von verschiedenen Autoren, so z.B. den BMG-Experten der beiden Fachtagungen, formuliert wurden.

Somit verstößt der Vorbericht gegen die gesetzlichen Vorgaben zur Transparenz und Beteiligung.

⁵ Bundestagsdrucksache BT 16/3100, S. 151;
<http://dip.bundestag.de/btd/16/031/1603100.pdf> (Zugriff 23.04.08, 11:00 Uhr)

⁶ IQWiG: Allgemeine Methoden Version 3.0 vom 27.05.2008, S. 17.

Zusammenfassende Wertung

Neben der wissenschaftlich unbegründeten Einschränkung der Evidenz und der Darstellung der Ergebnisse gibt es hinsichtlich Transparenz und Beteiligung unverändert Verbesserungsbedarf.

Hinsichtlich der Transparenz des Verfahrens besteht massiver Verbesserungsbedarf. Weder der optionale Einbezug externer Expertise oder einzelner Betroffener, noch die Art und Weise des fehlenden oder unklaren Einbezugs der regelhaft zu beteiligenden Gruppen entsprechen den gesetzlichen Vorgaben.

Seite 4/4

Es werden weiterhin keine Dokumente veröffentlicht, die von den extern beauftragten Gutachtern erstellt wurden. Somit werden die vom IQWiG getroffenen Werturteile und Änderungen in den Aussagen verschleiert. Der mögliche Grad einer Abweichung in den Aussagen bleibt somit vollständig unklar.

Die zeitnahe Veröffentlichung aller notwendigen Hintergrundinformationen, u.a. die Berichte der extern beauftragten Experten könnte, zusammen mit einer verlängerten und damit angemessenen Kommentierungsfrist, die Beteiligungsmöglichkeiten im Stellungnahmeverfahren verbessern.

Berlin, 14.07.08

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Erdmann, Erland, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Erland Erdmann

Medizinische Klinik III

Universität Köln

Kerpener Str. 62

50937 Köln

IQWiG-Nutzenbewertung der Glitazone: Stellungnahme Professor Dr. med. Erland Erdmann

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

a) Thema kardiovaskulärer Nutzen von Pioglitazon

IQWiG

„Für die patientenrelevanten Endpunkte **makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität** zeigte sich mit einer Ausnahme kein Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Die Ausnahme stellt die Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Metforminkontraindikation dar. Auch aus diesem Vergleich gab es keinen Beleg für einen generellen Zusatznutzen von Pioglitazon. Es gab vielmehr einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon durch ein geringeres Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls.“

„Hinsichtlich **kardialer (schwerwiegender) Ereignisse** fand sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden unter einer Behandlung mit Pioglitazon/Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff/Metformin.“

Stellungnahme

Pioglitazon senkt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, gerade bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Dies ist anhand der **PROactive-Studie** (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events) belegt (Dormandy et al. 2005). In die prospektive, multizentrische, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie wurden 5.238 Patienten mit Typ-2-Diabetes und makrovaskulären Erkrankungen eingeschlossen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder 45 mg Pioglitazon (n=2.605) oder Plazebo (n=2.633) jeweils zu ihrer bestehenden antidiabetischen Therapie. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob Pioglitazon die makrovaskuläre Morbidität und Mortalität von Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes senkt.

Der primäre, aus sieben Einzelendpunkten zusammengesetzte Endpunkt wurde unter Pioglitazon um 10 % verringert (HR 0,90; 95 % CI 0,80-1,02; p=0,095). Ereignisse des sekundären kardiovaskulären Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod) wurden durch Pioglitazon im Vergleich zu Plazebo signifikant um 16 % reduziert (HR 0,84; 95 % CI 0,72-0,98; p=0,027). Das günstigere kardiovaskuläre Outcome in der Pioglitazongruppe geht mit einem verbesserten metabolischen Profil einher. Pioglitazon reduzierte den HbA_{1c} um 0,8 % gegenüber 0,3 % unter Plazebo (p<0,0001). Die Werte für HDL-Cholesterin (+19 % versus +10,1 %) sowie Triglyzeride (-11,4 % versus +1,8 %) verbesserten sich ebenfalls signifikant gegenüber Plazebo (p<0,0001).

In **Subgruppenanalysen** wird deutlich, dass verschiedene Patientengruppen besonders vom kardioprotektiven Effekt von Pioglitazon profitieren. Bei Typ-2-

- A79 -

IQWiG-Nutzenbewertung der Glitazone: Stellungnahme Professor Dr. med. Erland Erdmann

Diabetikern mit vorangegangenem **Schlaganfall** (Wilcox et al. 2007) verringerte Pioglitazon das Risiko eines erneuten Schlaganfalls signifikant um fast die Hälfte (HR 0,53; 95 % CI 0,34-0,85; p=0,008) – zumindest das wird vom IQWiG anerkannt. Ein Zusatznutzen ist aber noch für weitere Patientengruppen zu erkennen:

- Bei Typ-2-Diabetikern mit **Myokardinfarkt** in der Anamnese (Erdmann et al. 2007) reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo signifikant das Risiko eines Re-Infarktes um 28 % (HR 0,72; 95 % CI 0,52-0,99; p=0,045). Das Risiko eines akuten Koronarsyndroms unter Pioglitazon sank sogar um mehr als ein Drittel (HR 0,63; 95 % CI 0,41-0,97; p=0,035).
- Bei Typ-2-Diabetikern mit **Niereninsuffizienz** (Schneider et al. 2008) reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo das Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod um mehr als ein Drittel (HR 0,66; 95 % CI 0,45-0,98). Weitere Details dazu unten.

Zum Thema kardiovaskuläre Endpunkte: Nach den heutigen Erkenntnissen muss zwar anerkannt werden, dass beim Design der Studie der primäre Endpunkt nicht günstig gewählt wurde, da dieser neben den krankheitsbedingten, harten Endpunkten (Tod, Myokardinfarkt inkl. stummer Myokardinfarkte, Schlaganfall) leider zusätzlich eher therapieabhängige Endpunkte (Revaskularisation der Herzkranzgefäße und der Beinarterien, Amputationen) enthält. Es gab jedoch nur in Bezug auf die Untersucher-abhängigen Endpunkte keinen Unterschied. Im ebenfalls prospektiv analysierten kombinierten sekundären Endpunkt wurden nur eindeutig definierbare Ereignisse eingeschlossen, daher wurde hier der stumme Myokardinfarkt nicht berücksichtigt. In Bezug auf diesen Endpunkt mit den Ereignissen Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, die ja vollständig im primären Endpunkt enthalten waren, war die Studie statistisch signifikant positiv. Aus Sicht des Kardiologen sind Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall diejenigen Ereignisse, die wir bei allen Patienten vermeiden wollen. Umstrittene statistische Interpretationen werden irrelevant, wenn in einer Studie mit über 5.000 Patienten nachgewiesen wurde, dass es weniger Tote, weniger Myokardinfarkte und weniger Schlaganfälle in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe gibt.

Eine aktuelle Analyse der PROactive-Daten untermauert den kardioprotektiven Effekt von Pioglitazon. Post hoc wurde der Effekt des Glitazons auf weitere, aus verschiedenen **major adverse cardiovascular events (MACE)** zusammengesetzte Endpunkte untersucht (Wilcox et al. 2008), die zum Therapievergleich in anderen kardiovaskulären Outcomestudien herangezogen werden. Die MACE-Analyse zeigt über den sekundären Endpunkt von PROactive hinaus eine konsistente und (mit einer Ausnahme) signifikante Verringerung der untersuchten zusammengesetzten Endpunkte (siehe Tabelle).

Tab.: Wirkung von Pioglitazon auf verschiedene MACE-Endpunkte.

| zusammengesetzter Endpunkt | n (%)* | | Hazard Ratio (HR) | | |
|----------------------------|-------------|---------|-------------------|---------|---|
| | Pioglitazon | Placebo | HR | 95 % CI | p |
| N | 2.605 | 2.633 | | | |

IQWiG-Nutzenbewertung der Glitazone: Stellungnahme Professor Dr. med. Erland Erdmann

| zusammengesetzter Endpunkt | n (%)* | | Hazard Ratio (HR) | | |
|---|--------------|--------------|-------------------|-------------|-------|
| | Pioglitazon | Placebo | HR | 95 % CI | p |
| Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall* | 301 (12,3 %) | 358 (14,4 %) | 0,84 | (0,72-0,98) | 0,027 |
| kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall | 257 (9,9 %) | 313 (11,9 %) | 0,82 | (0,70-0,97) | 0,020 |
| Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom | 339 (13,0 %) | 409 (15,5 %) | 0,83 | (0,72-0,96) | 0,010 |
| kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom | 295 (11,3 %) | 267 (13,9 %) | 0,80 | (0,69-0,94) | 0,005 |
| Herztod, Myokardinfarkt, Schlaganfall | 242 (9,3 %) | 301 (11,4 %) | 0,81 | (0,68-0,95) | 0,012 |
| Herztod, Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom | 205 (7,9 %) | 259 (9,8 %) | 0,79 | (0,66-0,95) | 0,013 |
| Herztod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom | 282 (10,8 %) | 356 (13,5 %) | 0,79 | (0,68-0,93) | 0,003 |
| Herztod, Myokardinfarkt | 164 (6,3 %) | 202 (7,7 %) | 0,82 | (0,66-1,00) | 0,052 |

* vordefinierter sekundärer kardiovaskulärer Endpunkt

Zudem bestätigen die Ergebnisse einer **Metaanalyse** aus der Arbeitsgruppe von Steven Nissen, die 19 Studien (inklusive PROactive) aus einem Zeitraum von 10 Jahren mit insgesamt 16.390 Patienten (8.554 unter Pioglitazon, 7.836 unter Kontrolltherapie) untersuchte, den kardioprotektiven Effekt von Pioglitazon (Lincoff et al. 2007). So wurden Ereignisse des primären kombinierten Endpunkts aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod unter Pioglitazon signifikant um 18 % reduziert (HR 0,82; 95 % CI = 0,72-0,94; p=0,005). Die einzelnen kardiovaskulären Ereignisse des primären Endpunkts verringerten sich dabei in ähnlichem Ausmaß: Myokardinfarkt (HR=0,81; p=0,08), Schlaganfall (HR=0,80; p=0,09), Tod (HR=0,92; p=0,38). Vom günstigen Effekt von Pioglitazon auf das kardiovaskuläre Risiko profitierten dabei sowohl Patienten mit als auch ohne vaskuläre Erkrankung.

b) Thema Herzinsuffizienz und Ödeme

IQWiG

„Dem steht gegenüber, dass für die Therapieoptimierung mit Pioglitazon ein Hinweis auf einen größeren Schaden im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für **schwerwiegende und nicht schwerwiegende Herzinsuffizienzen** vorliegt.“

„Ein Hinweis auf einen größeren Schaden unter Glitazontherapie hinsichtlich der Gesamtrate von Ödemen liegt für die folgenden Behandlungsoptionen vor: a.) Pioglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin, b.) Pioglitazon/Humaninsulin vs. Humaninsulin (nur für periphere Ödeme), c.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung ohne Pioglitazon,

IQWiG-Nutzenbewertung der Glitazone: Stellungnahme Professor Dr. med. Erland Erdmann

..... Zusätzlich lag für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ein Hinweis auf eine erhöhte Rate von **Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen** unter Pioglitazon vor.“

Stellungnahme

Es ist Diabetologen und Kardiologen wohlbekannt, dass es nach der Einnahme von Glitazonen zu einer Natrium- und Wasserretention kommt. Häufig wird dies gerade bei Typ-2-Diabetikern, die kardiovaskuläre Komplikationen hatten, ohne weitere Untersuchungen als Zeichen einer Herzinsuffizienz gesehen.

In der PROactive-Studie (Dormandy et al. 2005) wurden von den Prüfarzten etwas mehr Fälle von Herzinsuffizienz unter Pioglitazon als unter Placebo gemeldet (10,8 % versus 7,5 %), was auch zu etwas häufigeren Hospitalisierungen führte (5,7 % versus 4,1 %). Es gab jedoch keinen Unterschied bei den auf einer Herzinsuffizienz beruhenden Todesfällen (1,0 % versus 0,8 %).

Es ist bekannt, dass kardiovaskulär erkrankte Diabetiker bei Auftreten einer Herzinsuffizienz eine besonders schlechte Prognose hinsichtlich des Überlebens haben. Daher müsste man erwarten, dass bei einem Medikament, das eine Herzinsuffizienz auslöst, die Letalität zunimmt. In der PROactive-Studie kam es aber unter Pioglitazon nicht zu mehr Todesfällen bei Patienten, die wegen einer Herzinsuffizienz auffielen. Im Gegenteil profitierten auch diese Patienten hinsichtlich Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall von der Pioglitazon-Therapie. Als Kardiologe deute ich diesen Befund so, dass viele dieser Patienten gar keine Herzinsuffizienz hatten, sondern eine Natrium- und Wasserretention, also Ödembildung, wie sie auch unter der Gabe von Insulin, Kalziumantagonisten oder nicht-steroidalen-Antiphlogistika auftreten kann. Ödeme aber sind bei leitliniengerechter Therapie kein Grund, eine prognoseverbessernde Therapie abzusetzen bzw. nicht zu beginnen.

Auch die oben genannte Metaanalyse ergab zwar mehr Fälle von Herzinsuffizienz mit Pioglitazon, doch führte dies nicht zu einer erhöhten Mortalität.

Die Zulassungsbehörden haben diesen Sachverhalt gewürdigt, indem ein entsprechender Passus in der Fachinformation eingeführt wurde: „In dieser Studie (PROactive) zeigte sich eine Zunahme der Berichte über Herzinsuffizienz, was jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in der Studie führte.“ Es muss betont werden, dass Pioglitazon das einzige Thiazolidindion ist, das Sicherheitsdaten in der Fachinformation aufweist, die auf einer kardiovaskulären Outcome-Studie beruhen.

c) Thema Körpergewicht

IQWiG

„Für eine **Zunahme des Körpergewichts bzw. Body-Mass-Index** lagen Hinweise auf einen Schaden für die Behandlung mit Pioglitazon im Rahmen einer 3-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin gegenüber einer Behandlung mit Placebo vor.... Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch

IQWiG-Nutzenbewertung der Glitazone: Stellungnahme Professor Dr. med. Erland Erdmann

eine Zunahme im Körpergewicht ergab sich weiterhin für eine Behandlung mit Pioglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin, eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon

Stellungnahme

Wie alle Glitazone ist auch die Einnahme von Pioglitazon mit einer Gewichtszunahme verbunden. Wir wissen heute aber, dass es nicht nur darauf ankommt, wie viel ein Mensch zunimmt, sondern wo im Körper sich die Gewichtszunahme manifestiert. Im Hinblick auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen ist das viszerale Fett der wichtigste Risikofaktor. Die Internationale Diabetes Federation (IDF) wertet denn auch die viszeral betonte Adipositas als zentrales Kriterium für die klinische Diagnose des Metabolischen Syndroms (IDF Consensus 2006). In den Studien mit Pioglitazon zeigt sich, dass sich mit einer Gewichtszunahme die Masse an extraabdominalem Fettgewebe vergrößerte, das für das kardiovaskuläre Risiko relevante viszerale Fettgewebe aber signifikant abnahm. Vergleichbare Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. Dieser Sachverhalt wurde auch in die Fachinformation aufgenommen. Zudem gilt die Zulassung von Pioglitazon sowohl in der Monotherapie als auch in der Zweifach- und Dreifachkombinationstherapie explizit auch für übergewichtige Patienten. Die Zulassungsbehörden sahen hier also keinen Hinweis auf einen Schaden, ich vermag den ebenfalls nicht zu sehen.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten relevanten Studien

a) Thema Niereninsuffizienz

IQWiG

Eine in diesem Jahr publizierte Subgruppenanalyse der PROactive-Studie bei Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt.

Stellungnahme

Für die vom IQWiG akzeptierten Standards in der Diabetestherapie, Metformin und Sulfonylharnstoffe, bedeutet eine Niereninsuffizienz eine relative oder absolute Kontraindikation. Metformin ist bei stark ausgeprägter Niereninsuffizienz kontraindiziert, die Dosis von Sulfonylharnstoffen muss – mit Ausnahme von Gliquidon – stark reduziert werden (Haslacher et al. 2007). Umso wichtiger ist es, Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz eine Therapieoption anzubieten, die deren extrem hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen entgegenwirkt.

Eine post-hoc-Analyse der PROactive-Studie bei Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz (11,6 % der Patienten; GFR unter 60 ml/min/1,73m²; Schneider et al. 2008) ergab, dass diese Patienten den kombinierten sekundären Endpunkt im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion häufiger erreichten (18,3 % versus 11,5 %; HR 1,65). Aber es zeigte sich auch, dass Typ-2-Diabetiker mit Niereninsuffizienz im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko besonders von Pioglitazon profitieren. Bei diesen Patienten reduzierte Pioglitazon

- A83 -

IQWiG-Nutzenbewertung der Glitazone: Stellungnahme Professor Dr. med. Erland Erdmann

im Vergleich zu Placebo den primären zusammengesetzten Endpunkt um 25 % (HR 0,75; 95 % CI 0,55-1,03) und den sekundären Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall um 34 % (HR 0,66; 95 % CI 0,45-0,98). Die Gesamtmortalität sank ebenfalls um 25 % (HR 0,75; 95 % CI 0,55-1,03). Je ausgeprägter die Niereninsuffizienz war, desto stärker war der günstige Effekt des Pioglitazons auf den kardiovaskulären Endpunkt.

b) Kardiovaskuläre Risikomarker

IQWiG

Studien zu pleiotropen Effekten wurden nicht berücksichtigt, weil sie nicht innerhalb der eigentlichen Zulassung lagen.

Stellungnahme

Der günstige Einfluss von Pioglitazon auf die Intima-Media-Dicke (IMT) und das Atheromvolumen wurde vom Institut überhaupt nicht berücksichtigt – ebenso wie zahlreiche andere Surrogatparameter. Aus Sicht des Kardiologen gehören diese kardiovaskulären Surrogatparameter aber unbedingt in eine solide Nutzenbewertung, denn die Zunahme der IMT bzw. des Atheromvolumens stellt einen zuverlässigen Marker für das Fortschreiten der Atherosklerose dar. Viele Studien haben diese Zusammenhänge bestätigt. Wenn ein Medikament die IMT bzw. das Plaquevolumen vermindert, hat es offensichtlich günstige Wirksamkeit auf die Progression der Atherosklerose.

Den Effekt von Pioglitazon auf die IMT in der A. carotis wurde in der **CHICAGO-Studie** (Carotid intima media thickness in Atherosclerosis using pioglitazone) an 462 Typ-2-Diabetikern über 72 Wochen untersucht (Mazzone et al. 2006). Die Ergebnisse zeigen, dass Pioglitazon bei Diabetikern einen günstigen Einfluss auf Veränderungen der Gefäßwand hat. Anhand der Intima-Media-Dicke in der Karotisarterie konnte ein verzögernder Effekt des Glitazons auf die Progression der Atherosklerose nachgewiesen werden: In der Pioglitazon-Gruppe gab es so gut wie keine Veränderung der IMT ($-0,001$ mm), in der Vergleichsgruppe mit Glimperid dagegen eine Zunahme ($+0,012$ mm). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hochsignifikant.

Die gerade publizierte **PERISCOPE-Studie** (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Perspective Evaluation) untersuchte den Einfluss auf das Atheromvolumen bei 543 Typ-2-Diabetikern mit symptomatischer KHK und Koronar-Intervention (Nissen et al. 2008). Über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten wurde die Atherosklerose-Progression anhand des intravasalen Ultraschall bestimmt. Unter Pioglitazon kam es zu keiner Progression der Plaquebildung in den Koronararterien, sondern zu einem Rückgang um 0,16 %. Dagegen nahm das Plaquevolumen unter der Therapie mit Glimperid zu ($+0,73$ %; $p < 0,001$ gegenüber Ausgangswert). Der Unterschied zugunsten von Pioglitazon war signifikant ($p = 0,002$). Mit PERISCOPE konnte erstmals gezeigt werden, dass ein orales Antidiabetikum die atherosklerotische Progression aufhalten kann.

IQWiG-Nutzenbewertung der Glitazone: Stellungnahme Professor Dr. med. Erland Erdmann

Die Ergebnisse der CHICAGO-Studie mit einer Reduktion der IMT und der PERISCOPE-Studie mit einer verzögerten Atherosklerose-Progression bestärken unser Wissen um den kardiovaskulären Benefit von Pioglitazon, der sich in der PROactive-Studie gezeigt hat.

Fazit

- Mit PROactive liegt für Pioglitazon als einzigem oralen Antidiabetikum eine große kardiovaskuläre Outcome-Studie vor, die überzeugend dessen kardioprotektive Wirkung belegt. Entscheidendes Ergebnis der Studie ist, dass es mit Pioglitazon zu weniger Todesfällen, weniger Myokardinfarkten und weniger Schlaganfällen kommt.
- Der kardioprotektive Effekt kommt vor allem Typ-2-Diabetikern zugute, die einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind, z. B. nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder durch eine eingeschränkte Nierenfunktion.
- Die konsistente Reduktion weiterer harter Endpunkte in der MACE-Analyse sowie die Ergebnisse der Metaanalyse von 19 Studien mit über 16.000 Patienten bestätigen das günstige kardiovaskuläre Outcome.
- Die CHICAGO-Studie mit einer Reduktion der IMT und der PERISCOPE-Studie mit einer verzögerten Atherosklerose-Progression flankieren unser Wissen um die günstigen kardiovaskulären Effekte von Pioglitazon.
- Das offensichtlich leicht erhöhte Risiko für eine Herzinsuffizienz unter Pioglitazon führt nicht – wie eigentlich zu erwarten – zu einer schlechteren Prognose. Es ist deshalb davon auszugehen, dass hier häufig eine Ödembildung als Herzinsuffizienz fehlgedeutet wurde.
- Eine Gewichtszunahme unter Pioglitazon erhöht nicht das kardiovaskuläre Risiko. Denn unter Pioglitazon vergrößert sich zwar die Masse an extraabdominalem Fettgewebe, doch das für das kardiovaskuläre Risiko relevante viszerale Fettgewebe nimmt ab.

Literatur

- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1772-80
- Hasslacher C, Kempe P, Ritz E, Wolf G. Diabetische Nephropathie. *Diabetologie* 2007; 2 Suppl 2: S159–S162
- IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome 2006. Online http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
- Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA* 2007;298(10):1180-1188
- Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimpiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. A Randomized Trial. *JAMA* 2006;296:2572-2581

IQWiG-Nutzenbewertung der Glitazone: Stellungnahme Professor Dr. med. Erland Erdmann

- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. The PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008; 299(13):1561-1573
- Schneider CA, Ferrannini E, DeFronzo R, et al. Effect of Pioglitazone on Cardiovascular Outcome in Patients with Diabetes And Chronic Kidney Disease – a Subgroup Analysis from the PROactive Study. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(1): 182-187
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38(3): 865-73
- Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: Results from PROactive (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155: 712–717

A 2.2 Forst, Thomas, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Thomas Forst
Institut für klinische Forschung und Entwicklung
Parcusstr. 8
55116 Mainz

Prof. Dr. med. Thomas Forst
Institut für Klinische Forschung und Entwicklung
Parcusstrasse 8
55116 Mainz
email: thomasf@ikfe.de

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG
A05-05A
Version 1.0 vom 05.06.2008

“Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 “

1. Wie bereits in vorausgegangenen Gutachten zur Therapie des Diabetes mellitus werden auch in der Beurteilung der Glitazone ausschließlich randomisierte klinische Studien (RCT's) in die Bewertung aufgenommen. Erneut wird jegliche molekularbiologische, pharmakologische oder klinische Evidenz ausgeschlossen und die evidenzbasierte Medizin auf Minimalkriterien reduziert [1]. Diese Vorgehensweise wurde bereits im Berichtsplan klar dargestellt und ist methodisch einwandfrei sofern im Bericht auf diese Einschränkung im Hinblick auf die Versorgungsrelevanz hingewiesen wird, was im vorliegenden Fall definitiv versäumt wurde.
2. Im weiteren werden zahlreiche RCT's aufgrund selbstdefinierter, und bereits im Vorfeld vielfach kritizierter Auswahlkriterien des IQWiG von der Analyse ausgeschlossen. Hierdurch dürfte die erhebliche Reduktion 1781 Literaturstellen auf letztlich 13 in die Analyse einbezogenen Studien erklären. Die Versorgungsrelevanz des Berichtes stellt sich somit weiter in Frage.
3. Eine häufig aufgeführte Begründung zum Ausschluss zahlreicher Monotherapiestudien ist die Aufnahme von Patienten, bei denen keine begründete Kontraindikation oder kein nachgewiesenes Therapieversagen einer Monotherapie mit Metforminm dokumentiert sei. Es gibt jedoch keinerlei wissenschaftliche Rationale, warum diese Studien nicht zur Beurteilung von potentiellen Vorteilen oder Nachteilen einer Therapie mit Glitazonen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus herangezogen werden könnten. Der Verweis auf eine Therapie außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikation erscheint ist selektiv, da an anderer Stelle durchaus Studien mit Glitazonen außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikation (NYHA I-IV) in die Bewertung aufgenommen wurden. Diese Inkonsistenz in der Auswahl der berücksichtigten Studien ist zu korrigieren.

4. Als wesentliche Studie zur Beurteilung eines klinisch relevanten Vorteils einer Therapie mit Pioglitazon wird die PROACTIV Studie, als einzige bisher verfügbare prospektive Studie zur Beurteilung eines Antidiabetikums im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte herangezogen. Neben der unzweifelhaften Darstellung der positiven Ergebnisse im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall und der Re-Apoplexhäufigkeit in der Subgruppe der Patienten mit vorab stattgehabtem Schlaganfall, wird die Re-Myokardhäufigkeit bei Patienten mit zuvor stattgehabtem Myokardinfarkt verzerrt dargestellt. Auch wenn kein Unterschied in der Reduktion der Myokardinfarkte zwischen Patienten ohne Myokardinfarkt und Patienten mit Myokardinfarkt darstellbar war, wurde doch eine signifikante Reduktion tödlicher oder nicht-tödlicher Myokardinfarkte in der Gruppe der Patienten mit vorab stattgehabtem Myokardinfarkt unter Pioglitazon gegenüber Plazebo beobachtet (siehe Tabelle 22, Seite 106 des Berichtes, sowie [2]). Die im Bericht mehrfach dargestellte Aussage *“Kein Vorteil für eine Behandlung mit Pioglitazon bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten konnte für Personen gezeigt werden, die bereits einen Myokardinfarkt in ihrer Krankengeschichte aufweisen“* muss dahingehend ergänzt werden.

5. Des Weiteren ist die signifikante Reduktion der Myokardhäufigkeit von Pioglitazon gegenüber Plazebo in dieser Hochrisikogruppe unbedingt in die abschließende Nutzenbewertung aufzunehmen. Mehrfach wird im Vorbericht darauf hingewiesen, dass die Vorteile einer Therapie mit Pioglitazon mit möglichen Risiken und insbesondere dem Risiko des Auftretens einer Herzinsuffizienz abzuwiegen sei. Das Abwiegen eines möglichen Nutzen und Risikos einer pharmakologischen Therapie ist ärztliche Routine und sollte sich nicht in redundanter Weise durch den kompletten Vorbericht ziehen. Bezüglich der Nutzen Risikoabschätzung einer Herzinsuffizienz muss berücksichtigt werden, dass es in der PROACTIV-Studie durch die Pioglitazon bedingte Wasserretention häufiger eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde, diese jedoch unter Pioglitazon nicht zu einer Erhöhung der Sekundärmorbidität oder -mortalität führte [3]. Der Vorbericht ist dementsprechend zu vervollständigen.

6. Als einziger Surrogatparameter zur Beurteilung der vaskulären Prognose wird im Vorbericht des IQWiG der HbA1c Spiegel herangezogen. Gerade im Hinblick auf makrovaskuläre Komplikationen ist dieser Surrogatparameter nach neueren Daten prospektiv jedoch kaum aussagekräftig [4,5]. Obwohl für Pioglitazon und Rosiglitazon zahlreiche RCT's für validere Surrogatparameter wie z.B. der Intima Media Dicke, Lipidstatus, endotheliale

Funktion, etc. vorliegen, werden diese im Vorbericht nicht berücksichtigt. Diese Inkonsistenz in der Auswahl der Surrogatparameter ist im Bericht zu korrigieren.

7. Als Nebenwirkung der Glitazone wird im Vorbericht auf das Risiko einer Ödembildung hingewiesen. Es sollte zur besseren Einordnung dieser Nebenwirkung in der Diskussion darauf hingewiesen werden, daß dies auf eine durch den Sensitizer verstärkte Wasser retinierende Wirkung des endogenen Insulins zurückzuführen ist, wie sie eben auch als typische Nebenwirkung einer Insulintherapie zu beobachtet ist.

8. Die durch die Glitazone bedingte Gewichtszunahme wird im Vorbericht des IQWiG mehrfach als Schaden eingestuft. Diese Darstellung ist suggestiv und berücksichtigt nicht, dass die Gewichtszunahme unter Glitazonen zum einem durch eine Wasserretention bedingt ist, die bei nicht herzinsuffizienten, z. T. dehydrierten Typ 2 Diabetikern durchaus auch als positiv eingestuft werden kann. Diese Wertung ist somit inhaltlich nicht haltbar. Auch die unter Glitazonen zu beobachtende Umverteilung von viszeralem zu subkutanen Fettgewebe [6,7] wird in dieser Aussage keinerlei Rechnung getragen.

9. Der Vorbericht stellt die Reduktion des Hypoglykämierisikos einer Therapie mit Glitazonen in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Metformin heraus, während dieser Vorteil in der Dreikombination Sulfonylharnstoff/Metformin/Glitazon nicht zu beobachten ist. Dies ist auch nicht überraschend, da aufgrund des Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoff als Treiber der Hypoglykämie zu werten ist.

10. Seite 214, letzter Abschnitt ist rein spekulativ und sollte aus dem Bericht entfernt werden.

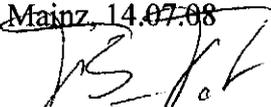
11. Die Aussagen auf Seite 218, Kapitel 6.7 sind mit keinerlei Daten im Bericht unterlegt. Die entsprechenden Studiendaten sind in den Bericht aufzunehmen oder das Kapitel sollte gestrichen werden.

Literatur:

- [1] Home PD. Rapid-acting insulin analogues: when randomized clinical trial results do not help. *Diabet Med* 2000; **17 Suppl 2**:6-8.
- [2] Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B *et al.* The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49(17)**:1772-1780.
- [3] Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG *et al.* Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; **30(11)**:2773-2778.
- [4] Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358(24)**:2560-2572.

- [5] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**(24):2545-2559.
- [6] de Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K *et al.* Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2001; **50**(8):1863-1871.
- [7] Basu A, Jensen MD, McCann F *et al.* Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**(3):510-514.

Mainz, 14.07.08



Prof. Dr. med. Thomas Forst

A 2.3 Hanefeld, Markolf, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Markolf Hanefeld
GWT-TUD GmbH
Zentrum für klinische Studien
Fiedlerstr. 34
01307 Dresden

Stellungnahme

zum Vorbericht 'Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Type 2

(Auftragsnummer: A05-05A)

Prof. Dr. med.habil. M. Hanefeld, Zentrum für Klinische Studien, GWT-TUD GmbH Dresden

Das Gutachten kommt zu dem Schluss, dass „der Langzeitnutzen und –schaden der Glitazone im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Therapien ... nicht ausreichend untersucht“ ist. Dem möchten wir generell und im Detail widersprechen. Wir stützen uns dabei sowohl auf umfangreiche eigene Untersuchungen (die in dem Bericht geflissentlich ausgeblendet wurden), als auch auf neueste Daten großer prospektiver Studien und eine Metaanalyse zur Häufigkeit von Reokklusionen nach Gefäßrekonstruktionen an den Koronarien.

Zu den Glitazonen liegen sowohl zum Nutzen als auch möglichen Schaden weit umfangreichere Untersuchungen als zu allen anderen oralen blutzuckersenkenden Substanzen vor, einschließlich Metformin. In der Einleitung zum Vorbericht heißt es richtig, dass die Insulinresistenz eine zentrale Rolle für Pathogenese und Progression des Diabetes Typ 2 und seiner Komplikationen spielt. Gerade die Glitazone schließen eine Lücke in der Therapie des Diabetes, die von keiner anderen Substanzgruppe erreicht wird (1). Davon leiten sich zahlreiche therapeutische Effekte auf die Endothelfunktion, die subklinische Inflammation, das Lipoproteinspektrum und die Nephropathie/Albuminurie ab, auch unabhängig von der Blutzuckersenkung (2). Der Effekt der Glitazone auf Insulinresistenz und Sekretion und der davon zu erwartende langfristige Vorteil kommt in dem Vorbericht überhaupt nicht vor. Die Autoren des Vorberichtes führen Prävention von Erblindung und Dialysetwendigkeit als Kriterien für den Nutzen antidiabetischer Medikamente an. Auch wenn hier Endpunktdaten ebenso wie bei anderen Antidiabetika fehlen, so muss doch darauf hingewiesen werden, dass Glitazone die endotheliale Dysfunktion stärker als andere OAD verbessern. Den Nachweis konnten wir mit Rosiglitazon für die renale endotheliale Dysfunktion und die Albuminurie bei Typ 2 Diabetikern erbringen (3). Gleiches gilt auch für die endotheliale Dysfunktion an den Resistenzgefäßen des Unterarmes (4). Auch für Pioglitazon sind Verbesserungen der Proteinurie beschrieben. In der Kombination Sulfonylharnstoff plus Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff plus Metformin waren beide Therapien in einer kontrollierten Studie über 1 Jahr äquipotent hinsichtlich HbA_{1c} Senkung, aber nur die Kombination Pioglitazon plus Sulfonylharnstoff reduzierte signifikant den Quotienten Albumin/Kreatinin im Urin (5). Im übrigen wird von der Cochrane Gruppe aktuell eine Metaanalyse bezüglich nephroprotektiver Effekte der Glitazone durchgeführt. Deren Ergebnis sollte man unbedingt in die Nutzenbewertung einfließen lassen. Im Allgemeinen wird bereits eine Reduktion der Proteinurie und eine Verlangsamung des Progresses der chronischen Niereninsuffizienz als nützlich angesehen und nicht allein die Vermeidung der Dialysepflichtigkeit.

Eine weitere augenscheinliche Lücke in dem Bericht betrifft den Nutzen bei der Notwendigkeit zur koronaren Reintervention. Auch hier sei auf exzellente Autoren aus Deutschland verwiesen (6). Eine aktuelle Metaanalyse zu Restenosen die 8 Studien mit 366 Patienten umfasst, weist eine OR von 0.37 zugunsten der Glitazone aus im Vergleich zur Standardtherapie (7).

Ein besonderes Gewicht in der Risiko-Nutzen-Bewertung der Glitazone kommt der ACCORD Studie zu, deren Ergebnisse bezüglich Glykämiekontrolle und Mortalitätsrisiko kürzlich im NEJM veröffentlicht wurden (8). In dieser bisher größten Studie zur Behandlung des Typ 2 Diabetes war Rosiglitazon mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert als beispielsweise Metformin, Sulfonylharnstoffe oder Insulin (orale Präsentation zu ACCORD auf dem Jahreskongress der Amerikanischen Diabetesgesellschaft, San Francisco, 2008).

All die hier angeführten Beispiele, auch eigener Untersuchungen, zeigen, dass der vorläufige Bericht des IQWiG zu der Therapie des Diabetes Typ 2 unvollständig ist, ein verzerrtes Bild vermittelt, das vorwiegend auf Blutzuckerkontrolle abhebt und deshalb einer Revision bedarf. Das gilt zum einen für die vorurteilsfrei den eigenen Kriterien gerecht werdende Aufnahme von Studien und Erfolgsparametern in die Analyse, zum anderen auch für die Schlussfolgerungen. Endpunktstudien zur Glykämiekontrolle brauchen Zeit, die UK-PDS benötigte dazu 11 Jahre. Für die Glitazone laufen bezüglich Endpunkten noch mehrere Großstudien.

Glitazone sind die am besten untersuchten oralen Antidiabetica. Wenn auch die Ergebnisse der Langzeitstudien (alle unter 5 Jahre) noch nicht immer eindeutig sind, so steht doch der generelle Nutzen der Glitazone zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus außer Frage gerade im Vergleich zu Metformin bzw. Sulfonylharnstoffen.

Literaturverzeichnis

1. Erdmann E, Hanefeld M: Glitazone - eine antidiabetische Substanzklasse aus kardiologischer Sicht. *Dtsch.Arztebl.* 101:2954-2955, 2004
2. Hanefeld M, Marx N, Pfutzner A, Baurecht W, Lubben G, Karagiannis E, Stier U, Forst T: Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. *J Am.Coll.Cardiol.* 49:290-297, 2007
3. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P: Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 54:2206-2211, 2005
4. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P: In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 27:484-490, 2004
5. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH: One-year glycemetic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:141-147, 2004
6. Marx N, Wohrle J, Nusser T, Walcher D, Rinker A, Hombach V, Koenig W, Hoher M: Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. *Circulation* 112:2792-2798, 2005
7. Geng DF, Jin DM, Wu W, Wang Z, Wang JF: Effect of thiazolidinediones on in-stent restenosis in patients after coronary stenting: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2008

8. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008

A 2.4 Seufert, Jochen, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Jochen Seufert
Innere Medizin II
Medizinische Universitätsklinik Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum Vorbericht A05-05A-
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Schwerpunkt Endokrinologie / Diabetologie

Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. Drs. h.c. H. E. Blum

Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg

Schwerpunktleiter
Prof. Dr. J. Seufert
Tel +49 761 270-3420
Fax +49 761 270-3413
E-Mail jochen.seufert
@uniklinik-freiburg.de

Aktenzeichen AZ: Seu/ma

Freiburg, 10. Juli 2008

Stellungnahme vom 10.07.2008 zum Vorbericht des IQWiG „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ Auftrags-Nr.: A05-05A

Diese Stellungnahme erfolgt als Privatperson.

Ich bin Internist, Endokrinologe und Diabetologe und als Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie und Diabetologie in der Abteilung Innere Medizin II des Universitätsklinikums Freiburg (einem anerkannten Diabeteszentrum) persönlich verantwortlich für die ambulante und stationäre Versorgung von ca. 3.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 pro Jahr.

Als behandelnder Arzt von vielen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, aber auch als diabetologischer Wissenschaftler, der die Entwicklung, Einführung, Marketing und den täglichen klinischen Einsatz der Glitazone sehr intensiv verfolgt hat, gehe ich mit einigen wesentlichen Schlussfolgerungen des genannten Vorberichtes konform. Allerdings halte ich die nachfolgend genannten Punkte, einschließlich der methodischen Mängel, für geeignet, eine entsprechende Stellungnahme abzugeben.

1. Pressemitteilung: Die Aussage, dass Glitazone „nicht ausreichend untersucht sind / bislang kein echter Fortschritt für Patienten mit Typ 2-Diabetes erkennbar ist“, ist in keinem Fall zu akzeptieren. Eine Literaturrecherche ergibt, dass Glitazone die Substanzgruppe der oralen Antidiabetika ist, die am umfassendsten untersucht ist (>6000 Medline Einträge). Weder für „Standard Erste-Wahl-Antidiabetika“ wie Metformin (ca. 4000 Medline Einträge) und Sulfonylharnstoffe, noch für andere orale Antidiabetika liegt eine derart umfassende Studienlage vor, wie für Glitazone. Selbstverständlich besteht für Sulfonylharnstoffe und Metformin sowie ältere orale Antidiabetika eine umfassendere „empirische“ Erfahrung, da diese eben länger zur Verfügung stehen und (ungeprüft vom IQWiG) länger eingesetzt werden. Jedoch gibt es für keines dieser Medikamente so umfassende Kurzzeit- aber auch Langzeitstudien einschließlich Endpunktstudien sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie, wie für die Glitazone.

FUNKTIONSBEREICHE:

Allgemeinambulanz

- Endokrinologische Ambulanz
- Diabetologische Ambulanz
- Diabetes-Fußambulanz
- Osteoporoseambulanz
- Schilddrüsenambulanz

Tel 0761/270-3512
Fax 0761/270-3656

Ambulanz für Neuroendokrine Tumore
Zentrum für Gastrointestinale Tumore - ZGT
Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer - CCCF
Tel 0761/270-3314
Fax 0761/270-7434

Privatambulanz
Tel 0761/270-3420
Fax 0761/270-3413

Diabetesberatung
Tel 0761/270-3959
Fax 0761/270-3959

Schilddrüsensonographie
Tel 0761/270-3512
Fax 0761/270-3656

Knochendichtemessung
Tel 0761/270-3512
Fax 0761/270-3656

Endokrinologische / Diabetologische Station von Frerichs I
Tel 0761/270-3583
Fax 0761/270-6462

Zentrale Patientenaufnahme
Frau A. Knau
Mo. bis Fr. 8.30 bis 12.30 Uhr
Tel/Fax: 0761/270-7700, -3297
E-Mail: med2.aufnahme@uniklinik-freiburg.de

Forschungslabor
Tel 0761/270-7327
Fax 0761/270-3372

Aus dem im Vorbericht (Seite 26 und 27) dargelegten Algorithmus der Literaturrecherche geht die hohe Anzahl von Studien hervor, die klinisch-wissenschaftliche aber auch klinisch-praktische Evidenz liefern. Es bleibt somit zu Fragen, wie Glitazone noch ausreichender untersucht werden könnten, wenn hier das IQWiG ein Vorschlagsrecht für die Durchführung von Studien hätte, damit diese erstattungsfähig bleiben können. Auch die Aussage „bislang kein echter Fortschritt für Patienten mit Typ 2 Diabetes erkennbar“ wird selbst durch den Vorbericht vom IQWiG widerlegt. Im Vorbericht wird bestätigt, dass Glitazone, insbesondere in Kombination mit Metformin, gegenüber Sulfonylharnstoffen einen deutlichen Zusatznutzen haben: Dieser besteht insbesondere in der Vermeidung von Hypoglykämien. Das Hypoglykämierisiko und dessen Auswirkung auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden bislang bei Typ 2-Diabetikern unterschätzt. Gerade die kürzlich publizierten ACCORD-, und ADVANCE-Studien [1-6] legen nahe, dass häufige auch unerkannte Hypoglykämien, nicht nur eine lebensbeeinträchtigende Komplikation darstellten, sondern evidenzbasiert das Myokardinfarktrisiko und das Risiko für akuten Herztod von Personen mit Typ 2-Diabetes drastisch erhöhen. Darüber hinaus ist eine unbedingte Vermeidung von Hypoglykämien für Patienten in spezifischen Berufen (Selbst- und Fremdgefährdung) ein wichtiger Aspekt in der umfassenden Betreuung von Typ 2-Diabetikern. Schließlich sind Hypoglykämien ein nicht zu unterschätzender Kostenfaktor [7]. Insofern ist alleine die effektive Blutzuckersenkung in Kombination mit Metformin ohne Hypoglykämiegefahr dazu geeignet, einen echten Fortschritt und Zusatznutzen für Patienten mit Typ 2-Diabetes hier herauszustellen.

Einsatz von Glitazonen bei Niereninsuffizienz: Ein weiterer praktischer Vorteil des Einsatzes von Glitazonen liegt im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffen, aber auch Gliniden, eindeutig in der Möglichkeit, diese Medikamente gerade bei multimorbiden Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Typ 2-Diabetes noch bei einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min einsetzen zu können. Dies spielt im täglichen Praxisalltag für eine optimale Versorgung der Patienten eine wesentliche Rolle und sollte in der Bewertung des Arzneimittels berücksichtigt werden. Gerade die Nachauswertung von PROACTIVE bei niereninsuffizienten Patienten hat darüber hinaus einen besonders vorteilhaften Effekt des Einsatzes von Pioglitazon auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz gezeigt [8].

Bewertung von PROACTIVE vor dem Hintergrund von ACCORD, ADVANCE und VADT: In PROACTIVE wurde in Großteil der Verhinderung kardiovaskulärer Endpunkte durch Pioglitazon, durch die Tatsache begründet, dass in der PROACTIVE-Studie die Pioglitazon-behandelten Patienten einen durchweg niedrigeren HbA1c als die Placebo-behandelten Patienten hatten. Durch die Daten von ACCORD und ADVANCE ist jedoch mit eindrücklicher Evidenz belegt worden, dass eine Blutzuckersenkung alleine nicht dazu geeignet ist, makrovaskuläre Endpunkte signifikant zu verhindern. Diese Tatsache lässt deshalb eindeutig den Umkehrschluss zu, dass die positiven Effekte von Pioglitazon in PROACTIVE auf kardiovaskuläre Endpunkte eine substanzspezifische Eigenschaft sein müssen. Auch diese Erkenntnis ist in der umfassenden Bewertung dieses Medikamentes notwendig.

2. Auswahl der Studien:

Wie in der Methodologie des IQWiG auch im Rahmen vorhergehender Aufträge zu anderen Substanzen üblich, wird für die Bewertung der Glitazone lediglich eine „sehr eingeschränkte Anzahl von Studien“ zugelassen. Wenngleich die einzelnen Ausschlusskriterien im Vorbericht dargelegt sind, so sind hier doch wichtige Anmerkungen vorzunehmen.

- a. Konzentration auf Studien, in welchen Pioglitazon ausschließlich in der zugelassenen Indikation untersucht worden ist: Dieses Ausschlusskriterium ist Deutschland-spezifisch und als willkürlich anzusehen und entbehrt jeglicher wissenschaftlicher Grundlage. Wenngleich das IQWiG nicht den Auftrag hat, ein Arzneimittel wissenschaftlich zu bewerten, so ist im Auftrag des IQWiGs dennoch eine „umfassende Bewertung“ vorgegeben. Eine solche umfassende Bewertung eines Arzneimittels kann nur unter Einschluss aller relevanten Studien erfolgen. Dies ist im Übrigen auch die Praxis entsprechender Bewertungsinstitute und

Einrichtungen anderer europäischer Länder (NICE in Großbritannien). Der Ausschluss von Studien mit unklarer Anwendbarkeit (Anhang 1), bei denen die Glitazone nicht nach dem deutschen Zulassungsstatus appliziert wurden (Metformin-Unverträglichkeit in der Monotherapie) verzerrt die Datenlage für die Glitazone drastisch und entbehrt jeder Grundlage. Eine solche Studie ist im Übrigen in der Praxis überhaupt nicht durchführbar, da die Rekrutierung von Metformin-Versagern oder Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit eine adäquate Studiendurchführung gar nicht erlauben würde.

- b. Darüber hinaus ist im Weiteren zur umfassenden Bewertung eines Arzneimittels auch die Bewertung von Studien notwendig, die anerkannte Surrogatparameter berücksichtigen, insbesondere wenn diese zur pathophysiologischen und mechanistischen Erklärung von Daten aus Endpunktstudien (PROACTIVE, [9]) geeignet sind. Aus diesem Grunde ist es meine feste Überzeugung, dass die Daten der nachfolgend genannten Studien zur umfassenden Bewertung der Glitazone mit eingeschlossen werden müssen: ADOPT, PERISCOPE, CHICAGO, RECORD [10-14]. Der im Vorbericht des IQWiGs konstatierte mögliche Vorteil von Pioglitazon im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte (PROACTIVE) im Vergleich zu Rosiglitazon ist insbesondere durch mechanistische Studien, wie CHICAGO (Intima-media-Dicke) und PERISCOPE (Plaquevolumen) sehr gut zu erklären und sollte deshalb in die umfassende Bewertung mit einfließen.
- c. Einsatz von Glitazonen in der Primärprävention: Wenngleich ein Zulassungsstatus für Glitazone in der Primärprävention nicht besteht, so liefern Studien in der Primärprävention des Typ 2-Diabetes wichtige Erkenntnisse, die auch in der praktischen Versorgung mit dieser Erkrankung (bei bereits manifester Erkrankung) eine Rolle spielen. Selbstverständlich stellt die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes aus dem Prädiabetesstadium ein Continuum dar und kann nicht durch die Festsetzung, ab wann ein Patient per definitionem erkrankt ist (Blutzuckerspiegel) und deshalb ein Arzneimittel erstattungsfähig verordnet bekommen kann, abgebildet werden. Aus diesem Grunde sind Studien zur medikamentösen Primärprävention ebenfalls zur umfassenden Bewertung der Glitazone mit einzubeziehen. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um DREAM [15,16], TRIPOD [17] und PIPOD [18-20] sowie die eindrucklichen Ergebnisse der kürzlich auf der Jahrestagung der American Diabetes Association vorgestellten ACT-NOW-Studie (De Fronzo ADA 2008). Hier konnte eindrucklich gezeigt werden, dass bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und hohem Risiko einen Typ 2-Diabetes zu entwickeln, durch den präventiven Einsatz im Stadium des Metabolischen Syndroms von Pioglitazon eine über 80 %-ige Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Typ 2-Diabetes erreicht werden konnte. Diese Ergebnisse sind insofern beeindruckend, als dass sie zeigen, dass durch einen pathophysiologisch begründeten medikamentösen Eingriff (Senkung der Insulinresistenz) substanziell der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst werden kann. Da sich die pathophysiologische Grundsituation auch beim manifesten Typ 2-Diabetes zum Zeitpunkt der Primärdiagnose lediglich durch erhöhte Blutzuckerspiegel vom Prädiabetesstadium unterscheidet, sehe ich hier ein echtes Argument für die frühzeitige Gabe eines Glitazons auch in der Monotherapie bei neu manifestiertem Typ 2-Diabetiker. Dies wird auch eindrucklich unterstützt durch die (vom IQWiG zugelassenen) Kombinationstherapiestudien [21], in welchen gezeigt wird, dass ein Glitazon-haltiges Kombinationstherapieregime im Vergleich zu Sulfonylharnstoffpräparat ein wesentlich geringeres Therapieversagen zeigt.

Zusammenfassung:

Unter Berücksichtigung der im Vorbericht zugelassenen Studien, aber auch der zusätzlichen umfassenden Evidenz, stellen Glitazone für einen Teil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Behandlungsoption dar, die einen deutlichen Zusatznutzen im Vergleich zu den bisher verfügbaren oralen Antidiabetika zeigt.

Der Einsatz dieser Medikamente in der Kombination und als „second line“-Präparate ist deshalb für die adäquate Versorgung für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach aktuellem Standard belegt durch umfassende Evidenz unverzichtbar. Die Nichterstattungsfähigkeit dieser Medikamente würde eine drastische Einschränkung des therapeutischen Potentials für Patienten mit einer unheilbaren Erkrankung darstellen.

Literatur

1. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008;358:2633-2635
2. Cefalu WT, Watson K. Intensive glycemic control and cardiovascular disease observations from the ACCORD study: now what can a clinician possibly think? *Diabetes* 2008;57:1163-1165
3. Dluhy RG, McMahan GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-2633
4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
6. Seufert J. [ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial) becoming "two-tone"]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:1068-1070
7. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2002;25:2109-2110
8. Schneider CA, Ferrannini E, DeFronzo R, et al. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:182-187
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289
10. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38
11. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443
12. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *Jama* 2006;296:2572-2581
13. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *Jama* 2008;299:1561-1573
14. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1737-1743
15. Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008;31:1007-1014
16. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105
17. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803
18. Xiang AH, Hodis HN, Kawakubo M, et al. Effect of pioglitazone on progression of subclinical atherosclerosis in non-diabetic premenopausal Hispanic women with prior gestational diabetes. *Atherosclerosis* 2008;199:207-214
19. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006;55:517-522

20. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of thiazolidinedione treatment on progression of subclinical atherosclerosis in premenopausal women at high risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1986-1991
21. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004;26:744-754

Prof. Dr. med. Jochen Seufert
Schwerpunktleiter Endokrinologie / Diabetologie
Abteilung Innere Medizin II
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg/Brsg.
Tel. 0761- 270-3634
Fax 0761- 270-3413
E-mail: jochen.seufert@uniklinik-freiburg.de