

# **Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag A05-05C  
Version 1.0  
Stand: 12.03.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-05C

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1</b>	<b>Dokumentation des Stellungnahmeprozesses ..... 1</b>
<b>2</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen..... 2</b>
<b>3</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden ..... 3</b>
<b>3.1</b>	<b>Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen..... 3</b>
<b>3.2</b>	<b>Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen ..... 4</b>
<b>3.3</b>	<b>Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>4</b>	<b>Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll..... 7</b>
<b>4.1</b>	<b>Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung ..... 7</b>
<b>4.2</b>	<b>Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung ..... 8</b>
<b>4.3</b>	<b>Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung ..... 9</b>
	<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen..... 37</b>

## **1    Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 02.12.2008 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 21.11.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.01.2009 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 10.02.2009 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 und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2    Würdigung der Stellungnahmen**

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht ist unter [www.iqwig.de](http://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](http://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
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Gundert-Remy, Ursula, Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Mentrup, Sabine	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Reißer, Thomas, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutscher Diabetiker Bund e. V.	von Lilienfeld-Toal, Hermann, Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novo Nordisk Pharma GmbH	El-Haschimi, Karim, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Schnorpfeil, Willi, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Wilhelm, Birgit, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Thole, Henning	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Wahler, Steffen, Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

**3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen**

Keine Stellungnahmen von Privatpersonen.

**3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Lerch, Christian	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Richter, Bernd, Priv.-Doz. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	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 Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> 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?<sup>4</sup>

*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?

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

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

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

#### **4    Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll**

##### **4.1    Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung**

<b>Name</b>	<b>Organisation / Institution / Firma</b>
El-Haschimi, Karim, Dr.	Novo Nordisk Pharma GmbH
Ernst, Stefan	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Jost, Marco, Dr.	IQWiG
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Lerch, Christian	Universität Düsseldorf Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group
Mentrup, Sabine	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Pothast, Regine, Dr.	IQWiG
Reißer, Thomas, Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Richter, Bernd, Priv.-Doz. Dr.	Universität Düsseldorf Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group
Sawicki, Peter T., Prof. Dr.	IQWiG
Schnorpfeil, Willi, Dr.	Novo Nordisk Pharma GmbH
Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Thole, Henning	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Wilhelm, Birgit, Dr.	Novo Nordisk Pharma GmbH

#### 4.2      Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
<b>TOP 1</b>	Schlussfolgerungen aus placebokontrollierten Studien
<b>TOP 2</b>	Glinide bei Niereninsuffizienz
<b>TOP 3</b>	Konsequenzen der Bewertung des Verzerrungspotenzials
<b>TOP 4</b>	Verschiedenes / Verabschiedung

### **4.3      Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung**

- Datum: 10.02.2008, 14:00 bis 14:55 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

#### **Begrüßung und Einleitung**

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich darf Sie zur Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht A05-05C „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ ganz herzlich begrüßen.

Vorweg – das kennen Sie schon – weise ich darauf hin, dass diese Erörterung aufgezeichnet wird. Wer damit nicht einverstanden ist, kann daran nicht teilnehmen. Wir werden ein Wortprotokoll zusammen mit dem Abschlussbericht publizieren.

(Es folgen weitere organisatorische Hinweise.)

Haben Sie zum Ablauf Fragen? – Das ist nicht der Fall.

### **Tagesordnungspunkt 1: Schlussfolgerungen aus placebokontrollierten Studien**

**Marco Jost:** Eigentlich wollten wir eine Frage an die AkdÄ stellen. Sie ist nicht anwesend. Insofern erübrigt sich die Frage eigentlich.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielleicht kann sie jemand anders beantworten. Wie lautet denn die Frage?

**Marco Jost:** Welche Schlussfolgerungen zieht der Stellungnehmende aus den placebokontrollierten Studien? Die Frage basiert darauf, dass in den Stellungnahmen gesagt wurde, dass der fehlende Nutzen, den das IQWiG für diese Studien feststellt, für diese placebokontrollierten Studien nicht nachvollziehbar sei.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Schnorpfeil.

**Willi Schnorpfeil:** Diesen Punkt hätte ich auch angesprochen. Ich teile – ehrlich gesagt – die Meinung, die im Vorbericht geäußert wird, dass kein Nutzen mit den Gliniden verbunden wird, eigentlich nicht. Denn gerade im Vergleich, in der placebokontrollierten Studie, sieht man sehr eindeutig, dass das Repaglinid zu einer deutlichen HbA1c-Senkung führt, wohingegen im placebokontrollierten Arm in dieser Studie eine HbA1c-Steigerung entsteht. Insofern ist, was den HbA1c-Wert als Parameter angeht, ein klarer Vorteil erkennbar.

Das wird aus meiner Sicht auch nicht dadurch aufgewogen, dass vereinzelt leichte Hypoglykämien auftreten. Ich halte es für eine falsche Schlussfolgerung, dass gegenüber dem Placebo kein Nutzen bei Repaglinid vorhanden ist, zumal letztlich die Abwägung, ob ein Medikament wirksam oder nicht wirksam ist, von der EMEA getroffen wird. Das ist auch eine Frage der Zulassung, wie es die AkdÄ geschrieben hat. Das kann man aus meiner Sicht auch im Rahmen der Nutzenbewertung nicht negieren.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Herr Schnorpfeil, Sie haben gerade den richtigen Begriff genannt, nämlich die Wirksamkeit. Die Zulassungsbehörde hat untersucht, ob das Medikament wirksam ist. Das wird nicht bestritten; es ist zugelassen worden. Die Zulassungsbehörde hat weiterhin untersucht, ob es aus ihrer Sicht zwischen der Wirksamkeit und dem zu erwartenden Risiko ein positives bzw. kein negatives Verhältnis gibt, sodass die Zulassung ausgesprochen werden kann. Das ist unstrittig für beide Glinide der Fall.

Wir reden über die Frage des Nutzens. Die Frage ist, ob die HbA1c-Senkung allein mit einem Nutzen in bestimmten Bereichen verbunden ist. Dazu gibt es neuere Ergebnisse, die in gewisse andere Richtungen deuten – zumindest, was das Ausmaß der HbA1c-Senkung betrifft. Wir kümmern uns um die Frage, ob die Anwendung dieses Medikaments tatsächlich auf Dauer die Folgekomplikationen reduziert, die durch den hohen Blutzucker entstehen.

Wir haben in unserer Bewertung keine placebokontrollierten Studien identifiziert, die sich mit dieser Frage auseinandergesetzt hätten und die sich 3 oder 4 Jahre lang, wie es für andere Präparate gemacht worden ist, im Vergleich zum Placebo die Folgekomplikationen angeschaut hätten. Vielleicht haben wir aber auch Studien übersehen. Gibt es solche Studien mit Repaglinid?

**Karim El-Haschimi:** Nein, diese 3- oder 4-Jahres-Studien gibt es leider nicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Wilhelm, bitte.

**Birgit Wilhelm:** Es stellt sich die Frage, inwiefern eine placebokontrollierte Studie über 3 bis 4 Jahre überhaupt ethisch zu vertreten ist.

(Barbara Sickmüller: Richtig!)

Denn man würde einem relevanten Patiententeil eine Therapie zur Blutzuckersenkung vorenthalten. Es ist sicherlich unumstritten, dass erhöhte HbA1c-Werte durchaus mit einer Erhöhung von makrovaskulären und mikrovaskulären Komplikationen einhergehen. Einem großen Teil der Patienten 4 Jahre lang eine Therapie vorzuenthalten, ist sicherlich nicht als ethisch anzusehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Das haben die Behörden beantwortet, indem sie solche Studien für andere Präparate durchaus genehmigt haben. Man kann dabei an Therapieoptimierungsstudien denken. Es gibt placebokontrollierte Therapieoptimierungsstudien, in denen das zu bewertende Präparat im Rahmen einer Therapieoptimierung mit einem Placebo verglichen wird. Das wird möglicherweise mit dem Ziel einer Blutzuckersenkung oder mit dem Ziel, den Blutzucker nicht über einen bestimmten Wert kommen zu lassen, verfolgt. Beispielsweise ist die Pioglitazon-Studie eine placebokontrollierte Therapieoptimierungsstudie. Das beantwortet die Frage, ob es ethisch ist.

Aber die Frage bleibt nichtsdestotrotz bestehen, ob es solche Studien mit dem Nachweis der Folgekomplikationen bzw. mit dem Nachweis der Reduktion der Folgekomplikationen gibt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole.

**Henning Thole:** Sie hatten ausdrücklich gesagt, Sie hätten Studien mit Laufzeiten von 3 oder 4 Jahren gesucht bzw. Sie hätten diese nicht gefunden. Haben Sie denn kürzere Studien mit einer Laufzeit von unter 3 bis 4 Jahren gefunden, aus denen die Aussage ableitbar gewesen wäre?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich glaube, die Frage, ob es solche Studien gibt, ging in Richtung Novo Nordisk. Wir haben keine Aussagen gemacht, was wir gesucht haben. Das haben Sie missverstanden. – Wie ist es mit der Beantwortung der Frage, Herr Jost?

**Marco Jost:** Die Schlussfolgerungen direkt aus den placebokontrollierten Studien: Ich habe schon gehört ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber diese Therapieoptimierungsstudien hätten doch einen Nutzen beschreiben können, wenn sie in einem bestimmten Bereich placebokontrolliert wären, wenn sie lang genug gelaufen wären und wenn sie bestimmte Endpunkte gehabt hätten.

**Marco Jost:** Wenn das so gewesen wäre.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wenn das so gewesen wäre, ja. – Aber im Prinzip ist es möglich, oder?

**Marco Jost:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Schnorpfeil.

**Willi Schnorpfeil:** Sie sprechen 2 Themen an. Auf der einen Seite: Ist HbA1c ein valider Parameter? Kann man ihn verwenden? – Ich höre heraus, dass Sie das ablehnen. Aber in den meisten Studien ist der HbA1c-Wert bei Diabetes der entscheidende Parameter.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Entschuldigen Sie, wenn ich nachfrage: Valide wofür?

**Willi Schnorpfeil:** Bitte?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Valide wofür? Ein Surrogatparameter ist immer ein Ersatz – wofür?

**Willi Schnorpfeil:** Für die Vermeidung von Folgekomplikationen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Welche Folgekomplikationen meinen Sie?

**Willi Schnorpfeil:** Sie hatten Folgekomplikationen angesprochen: mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Also alle Folgekomplikationen – mikro- und makrovaskulär. Meinten Sie das?

**Willi Schnorpfeil:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Entschuldigung, ich wollte das nur klären.



**Willi Schnorpfeil:** Man liest immer wieder und auch im Vorbericht, dass Sie natürlich Mehr-Jahres-Studien fordern und die Nutzenbewertung letztlich davon abhängig machen. Auf der anderen Seite widerspricht das aus meiner Sicht Ihrer eigenen Methodik. In der Methodik sind Sie relativ streng mit der Forderung nach 24-Wochen-Studien. Ich bin der Auffassung, dass Sie bei diesem Kriterium bleiben müssen. Die Studien, die Sie eingeschlossen und analysiert haben, sind 24-Wochen-Studien. Dabei finde ich es nicht fair zu sagen: Auch das reicht nicht; wir wollen 2- oder 3-Jahres-Studien haben. – Denn dann müssten Sie das letztlich in Ihrer Methodik entsprechend darstellen und beschreiben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielleicht ist das ein Missverständnis. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Das ist nicht unbedingt ein Missverständnis. Es kommt natürlich auch auf die Ausgestaltung dieser Studien an. Wir haben im Rahmen der Berichtsplanerörterung auch über die Studiendauer gesprochen. Das brauchen wir nicht noch einmal zu erörtern. Dabei ging es letztlich darum, dass man bei einer chronischen Therapie gewisse Studien braucht; dabei macht es keinen Sinn, sich auf 4-Wochen-Studien zu beschränken.

Aber wenn die Studie auch über 6 Monate oder ein Jahr so angelegt gewesen wäre, zum Beispiel bestimmte Sicherheitsfragestellungen zu beantworten wie kurzfristiges Auftreten von kardialen Komplikationen, die durchaus mit einigen oralen Antidiabetika in Zusammenhang gebracht werden, wäre das etwas, woraus man eine gute Aussage für den Bericht hätte ziehen können.

Man sieht bei einigen Studien einen numerischen Unterschied zuungunsten von Repaglinid. Ich möchte keine Bewertung daraus machen; das haben wir auch im Vorbericht nicht gemacht. Aber das ist natürlich gegebenenfalls ein Problem der Power. Möglicherweise hätten Sie bei größeren Studien über einer Laufzeit von einem Jahr ganz etwas anderes gesehen. Insofern ist es durchaus berechtigt, diese 24 Wochen anzunehmen und auf Basis dieser Studien etwas zu sehen.

Aber natürlich kann man für die langfristige Verhinderung von Folgekomplikationen nicht nur 24-Wochen-Studien heranziehen, sondern dafür braucht man mehr. Das steht auch so im Bericht. 24-Wochen-Studien sind die Grenze; natürlich braucht man für die Folgekomplikationen längerfristige Studien; das ist klar. Das ist davon abhängig, was Sie untersuchen wollen. Ich verstehe schon, dass, wenn Sie den HbA1c untersuchen wollen, 6-Monats-Studien reichen. Aber die weisen immer auf die Zulassungsstudien hin.

Unser Verfahren stellt nicht die Zulassung infrage, sondern stellt die zusätzliche Frage: Wie sieht es mit dem Nutzen aus – allein für das Präparat, aber auch im Vergleich zu anderen Therapiealternativen? Diese Fragen stellt die Zulassungsbehörde nicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole.

**Henning Thole:** Bevor dieser Tagesordnungspunkt abgeschlossen wird, habe ich noch eine Frage zum Verständnis. Die AkdÄ ist bei diesem Punkt nicht anwesend; sie wäre aber der Hauptansprechpartner gewesen. Entnehme ich der Tatsache, dass Sie Rückfragen hatten, dass die Stellungnahme der AkdÄ für Sie nicht selbsterklärend genug war?

Dieser Punkt ist aus meiner Sicht für den Stellungnehmenden nicht besprochen worden, weil jemand nicht da ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Genau.

**Henning Thole:** Die Gründe kenne ich nicht, aber Sie haben gerade festgestellt, dass sie nicht da sind. Sie waren anscheinend eingeladen, sind aber nicht da.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, richtig.

**Henning Thole:** Wie wird damit weiter verfahren?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wie wird womit weiter verfahren? Dass sie nicht da sind?

**Henning Thole:** Dieser Punkt ist anscheinend mit der AkdÄ nicht diskutiert worden, sodass möglicherweise etwas offenbleibt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** So wie immer. Die Diskussion wird hier geführt. Wenn Klärungsbedarf zu dieser Stellungnahme über die jetzige Diskussion hinaus bestehen sollte, werden wir zur Klärung bestimmter Punkte direkt – meistens telefonisch, brieflich oder per E-Mail – Kontakt aufnehmen, wenn uns noch unklar ist, was damit genau gemeint wurde. Vielleicht ist das jetzt auch geklärt; das müssen wir dann auswerten. So verfahren wir immer – auch außerhalb dieser Erörterung.

## **Tagesordnungspunkt 2 :Glinide bei Niereninsuffizienz**

**Marco Jost:** Mehrere Stellungnahmen gingen davon aus, dass ein Zusatznutzen der Glinide für Patienten mit Niereninsuffizienz gezeigt sei und sich schon aus der Zulassung ergebe.

Wir haben bei unseren Literaturrecherchen und bei Nachfrage bei den Herstellern nach Studienlisten keine Studie identifizieren können, die bei einem Vergleich zwischen Gliniden und Therapiealternativen diesen Zusatznutzen für Patienten mit Niereninsuffizienz zeigen würde.

Unsere Frage lautet, welche Studien aus den Zulassungsverfahren eventuell existieren, die uns bis jetzt nicht bekannt sind und die diesen Vorteil gegenüber Therapiealternativen belegen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr El-Haschimi.

**Karim El-Haschimi:** Erstens. Die Studien muss ich gleich recherchieren. Der Hauptgrund, warum sich aus dem Label selbst ein Zusatznutzen ergibt, ist, dass dem Arzt ein Repertoire gegeben wird. Wenn er das bei anderen Medikamenten nicht einsetzen kann, kann damit bei dieser Patientenklientel mit eingeschränkter Nierenfunktion auf die Repaglinide zurückgreifen. Für den Arzt wäre das ein Zusatznutzen. Er könnte abwägen und sagen: Ich habe Glitazone oder Glinide. Glitazone haben ein relativ geringes therapeutisches Fenster; Glinide sind im Falle der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion das Mittel der Wahl, wenn man nicht direkt auf Insulin zurückgreifen möchte. Das ist der Punkt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Habe ich richtig verstanden, dass Sie in der therapeutischen Breite oder in der Vielzahl der auszuwählenden Möglichkeiten einen Nutzen für diese Patienten sehen?

**Karim El-Haschimi:** Um es klarzustellen: Ein Therapeut, der einen Typ-2-Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion als Patienten vor sich hat – das heißt, es besteht eine Kontraindikation für Metformin –, hat nur die Glitazone oder die Glinide. Glitazone haben so eingeschränkte therapeutische Möglichkeiten, dass er die Glinide zumindest bei Niereninsuffizienz als Mittel der Wahl nehmen könnte. Der Zusatznutzen beruht auf der Erweiterung des therapeutischen Spektrums für die Ärzte.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Richter.

**Bernd Richter:** Zunächst einmal stimmt die Aussage nicht, dass es mit anderen oralen Antidiabetika nur für die Glitazone so wäre, sondern man muss sich den Grad der Niereninsuffizienz anschauen. Man muss dabei eine Differenzierung treffen. Mich würde interessieren, welche Daten von Ihrer Seite vorliegen und für welchen Grad der Insuffizienz und mit wie vielen Patienten etwas belegt ist. Wie dröselst sich das in Kreatinin-Clearance-Bereiche und in dahinterstehende Zahlen der untersuchten Patienten auf? Denn auch für andere Antidiabetika, auch für orale Antidiabetika gibt es das.

**Karim El-Haschimi:** Ich möchte dazu erst einmal eine Gegenfrage stellen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja.

**Karim El-Haschimi:** Welche Antidiabetika hätten Sie noch im Repertoire?

**Christian Lerch:** Zum einen kann man auch Metformin bis zu einer Nieren-Clearance von 60 ml/min verwenden. Acarbose ist laut Fachinformation bis zu einer Kreatinin-Clearance von 25 ml/min zugelassen. Das heißt: Im Bereich dieser eher wenig ausgeprägten Niereninsuffizienz gibt es weitere Alternativen.

**Bernd Richter:** Und auch Glitazone in gewissem Rahmen.

**Christian Lerch:** Ja, natürlich.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich würde gern zur Frage zurückkommen, die Herr Jost gestellt hat.

**Birgit Wilhelm:** Ich würde gern auf Ihre Frage antworten.

Erstens. Wenn wir von der Möglichkeit des Metformins ausgehen und sagen: Bis zu einer Kreatinin-Clearance von 60 ml/min... Wenn wir uns die Stadien der Nierenerkrankung anschauen, müssten, um überhaupt die Definition einer Nierenerkrankung zu haben, entweder eine Proteinausscheidung oder morphologische Veränderungen vorliegen. Ansonsten wird eine Kreatinin-Clearance bis 60 ml/min alterskorreliert durchaus als normal angesehen, sodass wir sagen: Im Bereich bis 60 ml/min reden wir nicht von einer Niereninsuffizienz, wenn wir nicht andere, zusätzliche Kriterien haben. Das heißt, dass wir das Metformin aus diesem Punkt herausnehmen können.

Dann haben wir – das ist völlig richtig – bis zu einer schweren Niereninsuffizienz theoretisch die Möglichkeit der Acarbose. Aber hierzu muss man sagen, dass das Repaglinid laut Fachinformation als einziges Medikament keine Einschränkung der Kreatinin-Clearance nach unten hat. Das heißt: Bei allen Patienten unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 25 ml/min bleiben zum Teil noch die Glitazone. Beim Pioglitazon wäre das eine Möglichkeit – bis auf Dialysepatienten, die dort eine Einschränkung haben.

Aber die Glitazone haben bei anderen Krankheitsbildern Einschränkungen, die sehr häufig mit einer Niereninsuffizienz vergesellschaftet sind. Sie dürfen sowohl laut der Fachinformation als auch aufgrund der bekannten Studienergebnisse nicht bei Herzinsuffizienz angewandt werden.

Wir haben eine deutliche Einschränkung bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz hinsichtlich der Frakturen. Eine Niereninsuffizienz ist gemäß der Leitlinien des Dachverbandes der osteologischen Gesellschaft, des DVO, per se ein Risikofaktor für die

Entstehung einer Osteoporose. Bei solchen vorliegenden Risikofaktoren sollten alle Medikamente vermieden werden, mit denen eine weitere Verschlechterung des Knochenstoffwechsels einhergeht.

Man muss bei den Glitazonen aufgrund der vorliegenden Daten von einer erhöhten Frakturinzidenz ausgehen. Sie verschlechtern die Knochendichte auf einem Wege, der sowieso schon bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gestört ist und bei dem sich vermehrt Osteoblasten zu Fettzellen umwandeln. Das ist der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus bei Patienten mit einem Diabetes.

Das heißt: Bei einer großen Menge von Patienten wäre die theoretische Möglichkeit der Glitazone zwar gegeben, aber rein praktisch aufgrund der anderen Risikofaktoren und Risikomöglichkeiten hinsichtlich Herzinsuffizienz und Fraktur eingeschränkt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön, Frau Wilhelm. – Herr Richter.

**Bernd Richter:** Ich würde gern nachfragen. Meine ursprüngliche Frage war kein Vergleich mit irgendeinem anderen Medikament – das war eine Gegenfrage von Ihnen –, sondern meine Frage war, welche Patientendaten Sie für welche Grade der Niereninsuffizienz haben. Mit welchen Daten sind die jeweiligen Grade der Insuffizienz belegt? – Denn das ist das Interessante.

Wenn man sagt, die Glinide hätten ein einzigartiges therapeutisches Spektrum für dieses Indikationsgebiet, muss man die entsprechenden Zahlen für die jeweiligen Einschränkungen der Nierenfunktion haben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Wilhelm.

**Birgit Wilhelm:** Laut Fachinformation und den zugrunde liegenden Daten, die damals bei der EMEA dafür eingereicht wurden, als 2001 die Streichung der Kontraindikation beantragt wurde, haben wir keine Einschränkung bezüglich der Kreatinin-Clearance nach unten. Die Daten haben auch der EMEA hinsichtlich der wissenschaftlichen Evidenz gereicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Da möchte ich nachfragen: Haben Sie Studien bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz durchgeführt?

**Birgit Wilhelm:** Ja, es wurde eine Studie durchgeführt. Die Studie von Hasslacher ist von Hasslacher publiziert worden. Das ist die Studie AGEE 1096. Sie wurde vom IQWiG deswegen nicht anerkannt, weil sie nicht randomisiert ist und weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag. Das spielt zur Streichung der Kontraindikation bei der EMEA keine Rolle; es muss nur eine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorhanden sein. Sie wurde anhand der vorgelegten Daten gezeigt. Aber diese Studie, die wir dafür vorgelegt haben, wurde aufgrund der formalen Kriterien nicht anerkannt, weil sie nicht randomisiert war und kürzer als 24 Wochen lief.

(Zuruf: Dazu habe ich eine Nachfrage!)

**Moderator Peter T. Sawicki:** Eine Sekunde, wir haben eine Art von Rednerliste. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Das heißt also, Sie stützen Ihre Aussage auf diese Studie, die in einem schwerwiegenden Bereich nur einige wenige, also nur 10 oder 12 Patienten hatte.

**Birgit Wilhelm:** Das ist richtig. Das ist die Studie, die wir für die Zulassung bzw. für die Streichung der Kontraindikation Niereninsuffizienz der EMEA für die Typ-2-Abweichungen vorgelegt haben.

**Thomas Kaiser:** Sie haben darüber hinaus auch keine placebokontrollierte oder aktivkontrollierte Studie bei Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt – mit welchem Ziel auch immer?

**Birgit Wilhelm:** Nein. Unter den anderen Studien befinden sich noch eine Single-Dose oder eine Multiple-Dose-, also eine Pharmakokinetik-Studie. Aber es ist keine Studie, die diesem Ansatz entspricht.

**Thomas Kaiser:** Danke schön.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Lerch.

**Christian Lerch:** Das hat sich gerade erledigt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole.

**Henning Thole:** Ich habe eine Verständnisfrage. Ich glaube, vorhin ist von einem von Ihnen beiden gesagt worden, dass sie den Zulassungsstatus als solchen nicht hinterfragen. Die Diskussion führt gerade darauf zu, dass Sie die Zulassung hinterfragen. Ich bin gerade etwas verwirrt. Sie haben vorhin gesagt, ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein.

**Henning Thole:** ... dass der Wirksamkeitsbeleg in Bezug auf die Zulassung so weit klar sei. Das sei nicht Ihre Arbeit. Dann haben Sie gesagt, Sie würden die Nutzenbewertung machen. Wenn ich es richtig verstehe, diskutieren wir jetzt über Fragen, die etwas mit der Zulassung zu tun haben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, das tun wir nicht. Es geht nicht um die Frage der Wirksamkeit, sondern – so habe ich die anderen Fragen verstanden - um den Nutzen in einer Subgruppe.

**Henning Thole:** Der belegt ist; das wurde ja gerade ausgeführt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Frage ist, wie er belegt ist. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Vielleicht kann ich darauf noch einmal antworten. Unsere Frage ist genau: Gibt es über die Studie, die zur Zulassung geführt hat, hinaus noch Daten? Das war bislang noch nicht konkret beantwortet worden. Jetzt gibt es die Antwort, dass es darüber hinaus keine Daten gibt. Diese Studie kann nicht den Nutzen und erst recht nicht den Zusatznutzen gegenüber Therapiealternativen mit Blick auf das Therapieziel, das man bei einem Patienten mit Diabetes erreichen möchte, belegen. Das ist eben unsere Ansicht.

Unsere konkrete Nachfrage lautete: Gibt es vielleicht Studien, die im Keller sind? Die gibt es offensichtlich nicht. Das war eine konkrete Frage. Wir stellen damit nicht die Zulassung infrage, sondern ich sage noch einmal: Die Zulassungsbehörde stellt andere Fragen.

Der Term „Zusatznutzen“, den Sie auch im Zusammenhang mit der Zulassungsbehörde in Ihrer Stellungnahme bringen, ist kein Term, den die Zulassungsbehörde benutzt.

**Henning Thole:** Das ist Gegenstand der Fachinformation zu dem Präparat, wie gerade ausgeführt wurde. Die Fachinformation legt dar, dass die Indikation in der Frage der Niereninsuffizienz gegeben ist.

**Thomas Kaiser:** Steht in der Fachinformation der Begriff „Zusatznutzen gegenüber anderen Therapien“, Herr Thole?

**Henning Thole:** Ich habe ihn dort auf die Schnelle nicht gefunden.

**Thomas Kaiser:** Sie werden diesen Begriff auch bei längerem Suchen nicht finden.

**Henning Thole:** Aber das heißt: Wir sind uns einig darüber, dass die Fachinformation klar sagt, dass es für diese Indikation indiziert ist.

**Thomas Kaiser:** Nicht „indiziert“, sondern „zugelassen“. Das ist unbestritten; das bestreiten wir nicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Wilhelm.

**Birgit Wilhelm:** Sie haben eben gesagt, Sie bestreiten nicht, dass wir dafür eine Zulassung haben. Sie sagen andererseits: Weder ein Nutzen noch ein Zusatznutzen lägen vor, weil es Therapiealternativen bzw. andere Therapieoptionen gäbe. Habe ich Sie eben richtig verstanden?

**Thomas Kaiser:** Nein, das haben Sie falsch verstanden. Ich kann es noch einmal erklären. Sie haben keine Studien gegenüber anderen Therapiealternativen, die den Zusatznutzen belegen.

**Birgit Wilhelm:** Bei Patienten mit Niereninsuffizienz?

**Thomas Kaiser:** Richtig.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Schnorpfeil.

**Willi Schnorpfeil:** Herr Kaiser, damit habe ich ein Problem. Denn die Frage lautet aus meiner Sicht nach wie vor: Was ist die Standardtherapie? Wenn die Standardtherapie so wie in den anderen Studien als Metformin oder Sulfonylharnstoff betrachtet wird, kann man diese Studien gar nicht durchführen, weil diese Präparate für diese Patientengruppe gar nicht zugelassen sind. Ich weiß nicht, wie Sie sich die Durchführung einer Vergleichsstudie vorstellen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist doch einfach. Vergleichen Sie es mit Insulin oder mit anderen. Das kann man machen.

**Willi Schnorpfeil:** Das kann man nicht machen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Warum nicht?

**Willi Schnorpfeil:** Sie haben im Vorbericht gesagt, wir hätten das gegenüber Glitazonen testen sollen. Das ist schon deshalb nicht vorstellbar, weil wir unsere Zulassung eher bekommen haben. Es kann nicht sein, dass ein Hersteller, der ein Präparat auf den Markt bringt, jedem Nachfolgepräparat eine langfristige Studie gegenüberstellen muss. Das kann ich mir beim besten Willen nicht vorstellen.

Bei Insulin habe ich insofern ein Problem, als es aus meiner Sicht nicht die gleiche Patientengruppe betrifft – insbesondere im Typ-2-Bereich. Denn Insulinpatienten sind Patienten, bei denen die Betazellfunktion nicht mehr so gut funktioniert. Insofern trifft man da nicht die gleiche Patientengruppe.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Warum? Nein, das stimmt nicht, was Sie jetzt sagen, Herr Schnorpfeil. – Bitte schön, Herr El-Haschimi.

**Karim El-Haschimi:** Ich gehe kurz auf meinen Vorredner ein. Auch dabei hat er recht. Denn auch die Therapiekaskade, die von den Fachgesellschaften kommt, sieht das Insulin später vor. Wenn Metformin nicht funktioniert, weil es kontraindiziert oder von der Funktion her ausgereizt ist, kann man auf eine andere orale Monotherapie zurückgreifen. Dann muss man auswerten, welche orale Monotherapie noch möglich ist.

Ich möchte noch einmal betonen, dass ich darin den Zusatznutzen für die Ärzte sehe. Sie sagen: Ich habe keine andere Möglichkeit bei diesen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, als für eine gewisse Dauer Repaglinide geben zu können.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.



**Thomas Kaiser:** Ich möchte 2 Punkte ansprechen, Herr Schnorpfeil.

Erstens. Sie haben gesagt, man könne nicht verlangen, dass Sie gegenüber neueren Präparaten immer solche Studien durchführen. Wenn Sie die Behauptung aufstellen, dass sie einen Zusatznutzen haben, ist es Ihre Pflicht, solche Studien durchzuführen.

**Willi Schnorpfeil:** Das ist keine Behauptung; das hat die EMEA festgestellt.

**Thomas Kaiser:** Nein, die EMEA hat festgestellt, dass es für diese Patienten zugelassen ist. Noch einmal: Das ist unstrittig.

**Willi Schnorpfeil:** Das definiert den Zusatznutzen.

**Thomas Kaiser:** Nein, das definieren Sie als Zusatznutzen. – Die EMEA benutzt den Begriff nicht – weder in der Fachinformation noch im sonstigen Repertoire. Wenn Sie denken, dass es gegenüber Therapiealternativen einen Zusatznutzen hat, müssen Sie ihn durch Studien belegen.

Zweitens. Wenn Sie, Herr El-Haschimi, sagen, das seien eigentlich andere Patientengruppen, die man mit Insulin behandelt, frage ich: Was sind das für Patienten, die die schwere Niereninsuffizienz haben? Stehen sie am Anfang ihrer Behandlung und kommen mit einem oralen Antidiabetikum aus? Ist das denn nicht eigentlich viel später?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Außerdem bewegen wir uns jetzt auf der Ebene von Aussagen von Fachgesellschaften oder von sich zum Teil widersprechenden Guidelines. Das machen wir nicht zur Grundlage unserer Bewertung, sondern wir schauen, ob es einen Zusatznutzen gibt. – Direkt dazu, Herr El-Haschimi?

**Karim El-Haschimi:** Ja, direkt dazu.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Bitte.

**Karim El-Haschimi:** Würden Sie ein orales Medikament mit der Injektionstherapie mit Insulin vergleichen? Wollen Sie das? Denn wir haben sowieso noch keine Standardtherapie festgelegt. Wollen wir nicht in der Kaskade der Fachgesellschaften bleiben? Sie ist aufgrund einer Evidenz entstanden. Das ist ein weltweiter Konsens.

**Thomas Kaiser:** Das ist kein weltweiter Konsens.

**Karim El-Haschimi:** Aber dass die Insulintherapie erst ein bisschen später kommt, ist ein weltweiter Konsens – das würde ich schon sagen –, dass man zumindest zu Beginn die orale Therapie ... Das ist unabhängig davon, was ich als Diabetologe dazu sage. Aber die Therapiekaskade hat sich ja nicht umsonst in jeglicher Fachgesellschaft wie IDF, IDA und DDG entwickelt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Leitlinien sind die Folge von und nicht die Voraussetzung für Studien. Das heißt, wenn Sie eine neue Evidenz schaffen und zum Beispiel sagen, dass Ihr Präparat bei niereninsuffizienten Patienten anderen Präparaten vorzuziehen ist, müsste man zeigen, dass es besser ist als andere Präparate.

Auf die erste Frage haben Sie am Anfang aber etwas anderes gesagt, was ich auch – eher logisch – verstanden habe, nämlich: einfach nur, um die therapeutische Breite zu gewährleisten. – Ich kann nachvollziehen, dass der Arzt aus einer großen Breite auswählt. Wenn etwa ein Patient sagt: Das mache ich nicht, hat er auch andere Möglichkeiten. Aber für den Beleg eines Zusatznutzens brauchen Sie einen Vergleich.

(Karim El-Haschimi und Barbara Sickmüller melden sich zu Wort.)

Dazu direkt, Frau Sickmüller? Wir übergehen Sie die ganze Zeit.

(Barbara Sickmüller zieht Ihre Wortmeldung an dieser Stelle zurück.)

Sie haben sich zu einem anderen Thema gemeldet? – Dann Herr El-Haschimi bitte.

**Karim El-Haschimi:** Ich bin immer noch nicht beim Zusatznutzen. Wenn wir ein Label haben, das aufgrund von Studien entstanden ist, sagt eine Zulassungsbehörde: Ja, ihr habt etwas im Label, das für den Arzt draußen und letztlich für die Therapie des Patienten einen Zusatznutzen bedeutet.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein.

**Karim El-Haschimi:** Das heißt, die Subpopulation derjenigen, die eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, kann mit einem oralen Antidiabetikum behandelt werden und muss nicht auf ein anderes Medikament beziehungsweise Insulin umgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt haben sie dieses Medikament als Therapie.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber es gibt doch viele Medikamente, die bei Patienten mit Niereninsuffizienz zugelassen sind, zum Beispiel verschiedene Antibiotika. Das bedeutet nicht, dass sie deswegen automatisch einen Zusatznutzen bei einem anderen Wirkstoff haben. Das ist doch nicht logisch – unabhängig davon, was die EMA sagt. Sie sind für diese Patienten zugelassen und können bei ihnen verwendet werden. Das heißt aber nicht, dass sie besser sind. – Bitte schön, Frau Wilhelm.

**Birgit Wilhelm:** Es geht uns hier darum, dass wir Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 therapieren wollen. Wenn ich einen solchen Patienten also therapieren will und er gleichzeitig eine schwere Niereninsuffizienz hat, habe ich nicht viele Therapieoptionen, wenn ich zulassungskonform therapieren will: Es bleiben die Glinide und die Glitazone.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es bleibt auch das Insulin.

**Thomas Kaiser:** Und Acarbose.

**Birgit Wilhelm:** Acarbose bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 25. Alles unter 25 geht laut Fachinformation nicht, während die eben zitierten Medikamente – das Repaglinid und die Glitazone – eine Therapie auch unterhalb dieser GFR zulassen. Daneben besteht auch die Möglichkeit, den Patienten gar nicht zu therapieren. Das ist aber sicherlich die schlechteste Wahl, weil man dann gar nichts für ihn tut.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie sagten aber gerade, dass die Voraussetzung ist, dass man ihn therapieren will.

**Birgit Wilhelm:** Genau, ich will ihn therapieren. Die Glitazone scheiden aber aufgrund anderer Dinge aus. Das heißt, für die große Gruppe der niereninsuffizienten Patienten mit einem Typ-2-Diabetes bleibt als orales Therapeutikum nur noch das Repaglinid.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es sind 3 Präparate; Sie haben auch noch das Insulin.

**Birgit Wilhelm:** Insulin ist bislang noch nicht oral verfügbar.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wieso schränken Sie es auf „oral“ ein?

**Birgit Wilhelm:** Wenn man eine orale Therapie mit einer nicht oralen Injektionstherapie vergleicht, vergleicht man nicht dieselben Therapieformen.

(Thomas Kaiser: Aber dafür hat man Alternativen!)

**Moderator Peter T. Sawicki:** Man hätte aber eine blutzuckersenkende Therapie.

(Barbara Sickmüller: Die der Patient aber vielleicht nicht so gerne möchte!)

Es gibt doch Vergleichsstudien zu oralen Therapien versus Injektionstherapien. Das ist kein Problem. – Bitte schön, jetzt sind Sie dran.

**Barbara Sickmüller:** Es besteht das grundsätzliche Problem, dass es bestimmte zugelassene Arzneimittel mit bestimmten zugelassenen Indikationen in bestimmten Gruppen von Patienten auf der einen Seite gibt, auf der anderen aber nicht, sie also bei der einen Arzneimittelgruppe oder bei den einen Produkten bestehen, bei den anderen aber nicht. Wenn Sie diesen Ansatz, der von der Behörde genehmigt worden ist, jetzt überhaupt nicht mehr in Ihre Bewertung einbeziehen wollen, verstehe ich Ihren Ansatz gegenüber den behandelnden Ärzten nicht. Denn wie eben schon ausgeführt haben Sie nur reduzierte Möglichkeiten, für diese spezifische Patientengruppe wirklich etwas zu tun.

Wenn man sagt, dass überhaupt kein Zusatznutzen besteht, weil er nach Ihren Kriterien nicht belegt worden ist, unterlaufen Sie letztlich die Zulassungsentscheidung der europäischen

Behörde. Sie können nicht einfach sagen: Behandelt ihn mit irgendeinem Arzneimittel, das die Indikation nicht hat. – Das wäre ein Off-Label-Use.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Richtig.

**Barbara Sickmüller:** Die Problematik besteht darin, dass eine genehmigte Indikation, die für die betroffenen Patienten von hoher Bedeutung ist, letztlich in Ihrer Nutzenbewertung nicht zum Tragen kommt. Das hat eine Außenwirkung und eine Wirkung in Richtung der behandelnden Ärzte, die meines Erachtens kritisch zu sehen ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielleicht können wir die Diskussion abbrechen, weil ich sie nicht verstehe. Wenn es ein einziges blutzuckersenkendes Präparat gäbe, das bei Patienten mit Niereninsuffizienz Verwendung finden kann, und auch keine nichtmedikamentösen Verfahren – die es ja gibt –, könnte man wie Sie sagen: Es gibt dazu keine Therapiealternative. – Dann kann man natürlich auch nicht vergleichen.

Aber sobald man eine Therapiealternative hat – unabhängig davon, ob es eine Niereninsuffizienz oder was auch immer ist –, kann man vergleichen. Wenn man sagen will, dass man besser ist als jemand anderes, muss man sich dem Vergleich stellen. Das ist doch eigentlich klar. Es handelt sich um eine logische Übung. Vielleicht müssen wir alle noch einmal darüber nachdenken.

(Verschiedene Teilnehmer melden sich zu Wort.)

Ich wollte es beenden, aber verschiedene Leute melden sich. – Bitte schön, Herr Thole, Sie haben sich gemeldet.

**Henning Thole:** Ich habe eine Frage, weil gerade gesagt worden ist, dass es verschiedene Präparate gibt, die scheinbar in die Indikation der Niereninsuffizienz passen. Diese Frage hatten wir auch in unserer Stellungnahme gestellt. Es laufen verschiedene Bewertungsverfahren. Theoretisch ist es möglich, dass für irgendein anderes laufendes Diabetesbewertungsverfahren durch Ihre Prüfung auch ein negatives Ergebnis herauskommt und Sie sagen: Das ist ja alles gar nicht so.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Was ist nicht so?

Dann könnte es ein Ergebnis geben wie: Es hat keinen Zusatznutzen und kann im weitesten Sinne nicht empfohlen werden. Das hätte zur Folge, dass von den hier gerade diskutierten 4 oder 5 Alternativen eine wegfällt. Theoretisch kann auch noch eine andere wegfallen. Das Verfahren bildet zurzeit überhaupt nicht ab, wie mit diesem Problem umgegangen wird, denn wenn Sie das Feld der Antidiabetika bewerten, die Präparate der Reihe nach bewerten und zur Einschätzung kommen, dass es einen Zusatznutzen gibt oder nicht, kann es in der Folge dazu kommen, dass Sie rein theoretisch bei 3 von 4 Alternativen keinen Zusatznutzen nachweisen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das kann passieren.

**Henning Thole:** Die würden dann quasi rausfallen. Es wäre das Worst-Case-Szenario, dass Sie zum G-BA gehen und sagen ...

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

**Henning Thole:** Dass Sie sagen: Es hat keinen Zusatznutzen. Dieses und jenes darf damit nicht passieren. – Das betrifft alles, was im Rahmen der gesetzlichen Regelungen möglich ist – mit allen Konsequenzen. Ich glaube, sie sind Ihnen bekannt.

Das Problem wird nicht adressiert. Wir diskutieren gerade darüber, ob es Alternativen gibt. Zum jetzigen Verfahren, wo die Verfahren parallel laufen und ohne Abschlussbericht im Raum stehen, stimmt das. Ab einem Tag X gilt das möglicherweise nicht mehr. Dann kann sich die therapeutische Bandbreite für den Arzt und für den Patienten dramatisch einschränken. Das ist ein riesiges Problem.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich sehe Ihre Frage. Darüber können wir uns gerne austauschen. Aber sind denn die anderen bereit, Tagesordnungspunkt 2 „Glinide bei Niereninsuffizienz“ zu verlassen, weil diese Frage nicht dazugehört? Denn es haben sich viele zu diesem Punkt gemeldet; Sie haben aber das Thema gewechselt.

(Henning Thole: Nein, ich habe die Niereninsuffizienz aufgegriffen!)

Aber Ihre Frage geht darüber hinaus.

**Henning Thole:** Aber das hat etwas mit der Frage zu tun. Das ist schon mein Gedanke. Ich sehe das schon so.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich bin bei Ihnen. Wir können darüber sprechen.

(Henning Thole: Das habe ich verstanden!)

Aber dann müssen die anderen damit einverstanden sein,

(Zuruf: Sehr gerne!)

dass wir diesen Tagesordnungspunkt verlassen.

(Zuruf: Wir verlassen ihn doch nicht!)

Oder gibt es zur Niereninsuffizienz noch Wortmeldungen? – Herr Richter.

**Bernd Richter:** Ich bin nicht einverstanden. Diese Frage kann man später noch unter dem Punkt „Verschiedenes“ behandeln.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Genau.

**Bernd Richter:** Eigentlich ist mir der Ort egal; sie wird sowieso diskutiert werden, hoffe ich.

Vorhin ist aber der praktisch handelnde Arzt genannt worden. Insbesondere aus Patientensicht würde mich inhaltlich Folgendes interessieren: Nehmen wir an, Sie haben einen Patienten mit einer schweren, ausgeprägteren Niereninsuffizienz, meinetwegen mit einer Clearance von 10 oder 20. Sie werden wahrscheinlich trotzdem auch eine Dosisadaption vornehmen. Gibt es praktische Handlungsanleitungen, wie vorzugehen ist?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr El-Haschimi.

**Karim El-Haschimi:** Nein, weil wir keine Einschränkungen vornehmen müssen.

**Bernd Richter:** Sie würden also nicht dosisadaptieren?

**Karim El-Haschimi:** Natürlich, aber es liegt in der Therapiefreiheit des jeweiligen Arztes, die Dosis anzupassen. In der Fachinformation wird ein langsames Titrieren empfohlen.

**Bernd Richter:** Aber wie soll er das denn machen, wenn er keine Information von Ihnen bekommt, wie er adaptieren soll? Anhand welcher Parameter soll er das tun?

**Karim El-Haschimi:** Anhand der Wirksamkeit, denn er wird merken, ob die angewendete Dosis beim jeweiligen Patienten funktioniert.

**Bernd Richter:** Sie haben also keinerlei Algorithmus, Empfehlungen oder sonst etwas?

**Karim El-Haschimi:** Keine.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Empfehlung lautet also, wenn ich Sie richtig verstanden habe, langsam zu steigern und den HbA1c-Wert zu messen.

**Karim El-Haschimi:** Wir haben 16 mg als Tageshöchstdosis. Normalerweise fängt man mit einer ganz geringen Dosis mahlzeitenbezogen an. Die kleinste vorhandene Größe ist 0,5 mg. Das kann bis zu 1,5 mg am Tag gehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut. – Gibt es zur Niereninsuffizienz weitere Wortmeldungen? – Bitte schön, Herr Reißer.

**Thomas Reißer:** Ich möchte noch einmal auf die Vergleiche eingehen. Die Glinide sind explizit für die Niereninsuffizienz wissenschaftlich zugelassen worden. Das heißt doch, dass es für die Patienten, die sonst keine Therapiealternative hätten, per se einen Zusatznutzen darstellt – und zwar schon allein dadurch, dass diese Therapie möglich ist.

Wenn man sie mit anderen Therapien vergleicht – zum Beispiel Insulin –, müsste man doch nicht nur diesen einen Parameter, nämlich die Niereninsuffizienz, berücksichtigen, sondern das ganze Bild, also natürlich alles, was den Patienten betrifft, auch die Injektion ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja.

**Thomas Reißer:** ...im Vergleich zur oralen Therapie. Insofern würde ich dafür plädieren, nicht nur einzelne Parameter herauszupicken, sondern das ganze Spektrum zu betrachten – genauso wie mit den Glitazonen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie verwechseln die Einschlusskriterien mit den Endpunkten. – Vielleicht können wir diesen Punkt wirklich verlassen, weil es jetzt gut ist, glaube ich. Gehen wir zum nächsten Tagesordnungspunkt. Die Diskussion bringt uns nicht weiter.

### **Tagesordnungspunkt 3: Konsequenzen der Bewertung des Verzerrungspotenzials**

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Jost.

**Marco Jost:** Diese Frage richtet sich auch wieder an die AkdÄ, die bekanntlich nicht hier ist. Ich stelle die Frage aber trotzdem. Von den Stellungnehmenden ist global gesagt worden, dass die Bewertung des Verzerrungspotenzials durch das IQWiG nicht nachvollziehbar dargestellt worden ist. Diese Aussage wurde nicht spezifiziert. Unsere Frage lautet: An welchen Stellen sind Schlussfolgerungen des Berichts eventuell korrekturbedürftig? Es geht uns also um eine Spezifizierung. Aber es ist für Sie wahrscheinlich schwierig, etwas dazu zu sagen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wenn wir das nicht diskutieren wollen, müssen wir das nicht. Gibt es jemanden, der etwas zu den Konsequenzen der Bewertung des Verzerrungspotenzials sagen möchte? – Das ist nicht der Fall.



#### **Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes**

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole, hier können wir Ihre Frage behandeln. Möchten Sie sie noch einmal wiederholen?

**Henning Thole:** Ich denke, die Frage steht noch gut im Raum.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wer möchte dazu etwas sagen? – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Ich gehe davon aus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss das bei seinen Entscheidungen berücksichtigen wird.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Richtig; zum Beispiel. – Herr Richter.

**Bernd Richter:** Es gibt mehr oder weniger eine Aktualisierung der vorhandenen Berichte. Wenn ein neuer Tatbestand auftauchen würde – etwa wenn etwas wegfallen würde, sodass es keine Therapiealternative mehr wäre und dass dieses Medikament das Last Resort wäre –, würde der Bericht wahrscheinlich adaptiert werden; oder nicht?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Aber das ist genau die Ebene des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es bleibt nichtsdestotrotz die Bewertung, dass bestimmte Studien für das zu bewertende Präparat nicht vorliegen. Die Konsequenz des Gemeinsamen Bundesausschusses kann bei einer fehlenden Therapiealternative alleine für die Blutzuckersenkung natürlich so aussehen, dass man trotzdem keine Einschränkung hinsichtlich der Erstattung vornimmt. Das ist eine mögliche Option, würde aber den Bericht an sich nicht ändern, weil trotzdem weiterhin die Tatsache bestehen bleibt, dass solche Studien nicht vorliegen.

Die Konsequenz des G-BA kann aber eine andere sein. Deswegen meinte ich auch: Ich gehe davon aus, dass der G-BA bei seinen Entscheidungen die Sachlage berücksichtigt. Er muss berücksichtigen, ob es Therapiealternativen gibt oder nicht. Das ist in der Handlungsweise des G-BA so festgeschrieben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Schnorpfeil.

**Willi Schnorpfeil:** Dann bin ich der Auffassung, dass Sie das in den Bericht und die Empfehlung an den Bundesausschuss aufnehmen müssen. Denn der Bundesausschuss strebt in seiner Verfahrensordnung an, Ihre Berichte nur auf Plausibilität zu prüfen. Insofern sollten Sie Ihre Empfehlung entsprechend ausgestalten und diesen Punkt aufnehmen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Welchen Punkt meinen Sie konkret?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Schnorpfeil.

**Willi Schnorpfeil:** Was Sie gerade gesagt haben, dass die Glinide bei mangelnden Therapiealternativen möglicherweise eben doch erstattungsfähig sind. Zurzeit haben Sie in Ihrem Vorbericht allein aufgenommen, dass weder Nutzen noch Zusatznutzen erkennbar sind. Wenn ich das als Empfehlung auffasse, bedeutet die Konsequenz daraus aus meiner Sicht zunächst einmal einen Erstattungsabschluss.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Was auch immer.

**Thomas Kaiser:** Was auch immer. Das ist Aufgabe des G-BA. Ich glaube, Sie verwechseln da etwas.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich habe das auch noch nicht verstanden.

**Willi Schnorpfeil:** Ich bin der Auffassung, dass Sie Ihre Empfehlung...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Schnorpfeil, vielleicht können Sie es noch einmal für mich erklären – auch wenn ich der Einzige bin, der es noch nicht versteht: Was könnte sich bei der Bewertung von Blutzuckersenkungspräparaten ergeben, dass es bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Therapiealternative außer Gliniden gibt? Wie soll das aussehen?

**Willi Schnorpfeil:** Herr Kaiser hatte gerade ausgeführt, dass der Bundesausschuss möglicherweise eine Entscheidung trifft, die den Vorteil der Glinide in Bezug auf niereninsuffiziente Patienten berücksichtigt. Wenn diese Patientengruppe mit Gliniden behandelt werden kann, sollten Sie das aus meiner Sicht in Ihren Bericht als Empfehlung an den Bundesausschuss aufnehmen. Denn derzeit lautet Ihre Empfehlung im Grunde, dass kein Nutzen beziehungsweise kein Zusatznutzen existiert.

Diesen Punkt muss man aus meiner Sicht unabhängig von den niereninsuffizienten Patienten sowieso noch diskutieren, weil gerade die Studien zur Monotherapie im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffen zumindest, was den Surrogatparameter HbA1c angeht, eine Gleichwertigkeit gezeigt haben. Sich auf den Standpunkt zu stellen, dass kein Nutzen existiert, halte ich für eine überzogene Feststellung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich habe es immer noch nicht verstanden. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Ich weiß nicht, ob ich dazu noch einmal etwas sagen soll.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das brauchst du nicht. Ich dachte nur, du hättest dich gemeldet. – Wie gesagt: Ich kann logisch nicht nachvollziehen, was Sie sagen. – Bitte schön, Frau Sickmüller.

**Barbara Sickmüller:** Wir haben eben diskutiert, dass möglicherweise ein Zusatznutzen bestehen könnte, wenn in geeigneten klinischen Studien gezeigt würde, dass die Patientengruppe der Niereninsuffizienten besonders profitiert.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Genau.

**Barbara Sickmüller:** Dann haben wir festgestellt, dass es Studien gibt, die Ihre Kriterien nicht erfüllen, die aber ausgereicht haben, um die Indikation niereninsuffiziente Patienten in die Fachinformation, also in die Zulassung, hineinzubekommen. Sie sagen: Das reicht uns nicht aus, weil es auch noch andere Produkte gibt, die auch bei dieser Patientengruppe zur Anwendung kommen könnten. Insoweit ist dieser Zusatznutzen nicht ausreichend valide dargestellt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** So weit ist das logisch.

**Barbara Sickmüller:** Wenn wir annehmen, dass diese anderen Gruppen von Arzneimitteln möglicherweise auch ihren Nutzen an dieser Stelle nicht belegen können, haben wir lauter Gruppen, die zwar dafür zugelassen sind, aber von Ihnen ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Einen Zusatznutzen oder einen Nutzen?

**Barbara Sickmüller:** Einen Nutzen. Wir sind erst einmal beim Nutzen. Ist ein Nutzen für diese Patientengruppe belegt?

Wenn wir bei allen sagen würden, dass es keinen Nutzen gibt – was machen dann die Patienten? Der Tatbestand, dass möglicherweise die gerade diskutierten Glinide, aber vielleicht auch andere nach Zulassung für die Patientengruppe infrage kommen könnten, ist doch eine wichtige Aussage, auch gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss, ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Jetzt habe ich es verstanden.

**Barbara Sickmüller:** ...selbst wenn Sie sagen, dass die Daten nicht ausreichend sind, um den Nutzen von Ihrer Seite aus anzuerkennen. Denn auch der Gemeinsame Bundesausschuss kann nicht wollen, dass diese Patientengruppe, die schwerwiegend erkrankt ist, nicht mehr hinreichend behandelt werden kann. Genau eine solche Aussage – so habe ich Sie zumindest verstanden –

(Willi Schnorpfeil: Genau!)

müsste dann in Ihrem Bericht an irgendeiner Stelle stehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Es ist unproblematisch zu beschreiben – ich möchte aufgreifen, was wir auch schon im Hintergrund des Berichts erwähnt haben –, dass es bei bestimmten

Patientengruppen möglicherweise erst einmal eine Einschränkung von Therapiealternativen gibt – das ist unbestritten –, und zu beschreiben, wie es mit den Therapiealternativen aussieht und welche man wo einsetzen kann.

Ich störe mich nur weiterhin an der Verwendung des Begriffs „Zusatznutzen“ in diesem Zusammenhang,

(Barbara Sickmüller: Ich habe „Nutzen“ gesagt!)

weil das eben etwas anderes ist. „Zusatznutzen“ meint die Überlegenheit gegenüber Therapiealternativen. Das ist so nicht gegeben – gerade sogar dann, wenn Sie den Fall so skizzieren, wie Sie es gerade getan haben: Wenn keine Therapiealternativen mehr vorhanden sind, gibt es sowieso keinen Zusatznutzen. Aber Sie werden nie zu dieser Situation kommen, weil Insulin immer am Markt und für diese Patienten immer zugelassen bleiben wird.

**Barbara Sickmüller:** Das ist aber meines Erachtens nicht die Frage. Sie lautet: Gibt es ein für diese Indikation und diese Patientengruppe zugelassenes Arzneimittel?

**Thomas Kaiser:** Insulin!

**Barbara Sickmüller:** Wenn Sie sagen, diese Zulassung ist von Ihrer Seite, von Ihrer Bewertung aus nicht hinreichend belegt, nehmen Sie diesen Patienten indirekt ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das sagen wir nicht.

**Thomas Kaiser:** Nein, das sagen wir nicht.

**Barbara Sickmüller:** Aber das ist doch die Konsequenz.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir sagen nicht, dass es nicht hinreichend belegt ist.

(Barbara Sickmüller: Sie sagen, es gibt keinen Nutzen oder keinen Zusatznutzen – da lege ich mich jetzt nicht ...)

Das ist ein Unterschied.

(Barbara Sickmüller: Aber für die Konsequenz ...)

Die Konsequenz bedeutet: Gibt es eine Alternative?

(Barbara Sickmüller: Und zwar welche?)

Zum Beispiel Insulin.

**Barbara Sickmüller:** Aber das haben Sie bisher auch nicht bewertet.

(Thomas Kaiser: Natürlich!)

Bei niereninsuffizienten Patienten?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Wir haben geschaut, ob es Studien von Gliniden im Vergleich zu Insulin gibt, die das bei niereninsuffizienten Patienten untersucht haben.

**Barbara Sickmüller:** Aber Sie setzen einfach voraus, dass Insuline bei niereninsuffizienten Patienten verwendet werden können. Haben Sie dazu Daten?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Das ist zunächst einmal nach der Fachinformation möglich.

(Barbara Sickmüller: Okay!)

**Henning Thole:** Das gilt für Glinide bei niereninsuffizienten Patienten aber auch.

**Thomas Kaiser:** Das ist richtig. Das ist unbestritten.

**Barbara Sickmüller:** Dann kann man aber genauso sagen: Warum macht denn Insulin keinen Vergleich zu Gliniden?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Für Insulin ist gegenüber Gliniden auch kein Zusatznutzen belegt. Das behauptet auch keiner.

**Thomas Kaiser:** Das behauptet niemand; aber das Problem besteht darin, Frau Sickmüller, dass in den Stellungnahmen die Behauptung abgeleitet wird, dass es einen Zusatznutzen der Glinide gibt. Das ist unseres Erachtens durch die Daten nicht gedeckt.

Sie können natürlich völlig zu Recht fragen: Wie sieht es bei den Therapiealternativen grundsätzlich überhaupt mit dem Nutzen aus?

(Barbara Sickmüller: Richtig!)

Das ist eine völlig berechtigte Frage, die ich auch nachvollziehen kann. Aber wir diskutieren den Punkt – zumindest haben wir das unter Tagesordnungspunkt 2 gemacht –, was in den Stellungnahmen an Zusatznutzen gegenüber anderen Therapien behauptet worden ist. So ist es geschrieben worden. Diesen Zusatznutzen sehen wir nicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Schnorpfeil.

**Willi Schnorpfeil:** Herr Kaiser, wir diskutieren nicht nur den Zusatznutzen, sondern auch den Nutzen. Denn Sie schreiben im Vorbericht auch, dass die Glinide keinen Nutzen hätten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Ich finde auch keine Nutzenstudien. Wie der G-BA damit umgeht, dass für andere Therapiealternativen bei diesen speziellen Patientengruppen entsprechende Studien ebenfalls nicht vorhanden sind – so es denn so ist –, muss sich der G-BA überlegen.

Eine Konsequenz könnte sein zu sagen – aber das spreche ich jetzt ins Off, ohne dass ich denke, der G-BA würde so entscheiden: Wir haben verschiedene Therapiealternativen. Für keine der Therapiealternativen ist belegt, dass eine gegenüber der anderen einen Zusatznutzen hat. Wir haben überhaupt auch unzureichende Daten bezüglich des Nutzens für alle Therapiealternativen. Dann nehmen wir doch dasjenige, das am kostengünstigsten ist. – So könnte er entscheiden, aber das weiß ich – wie gesagt – nicht.

Ich störe mich aber weiterhin am Begriff des Zusatznutzens, den Sie in Ihrer Stellungnahme genannt haben. Alleine durch einen Vermerk in der Fachinformation entsteht kein Zusatznutzen gegenüber Therapiealternativen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir kommen jetzt aber nicht zurück zum Tagesordnungspunkt 2.

**Thomas Kaiser:** Ich wollte nur sagen, warum das Missverständnis entsteht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr El-Haschimi.

**Karim El-Haschimi:** Ich habe eine Verständnisfrage, denn ich bin ganz einfacher Mediziner. Stehen hinter „Zusatznutzen“ einfach nur die Definitionen, die von Ihnen festgelegt worden sind? Oder ist das ein allgemein bekannter Begriff?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** SGB V.

(Karim El-Haschimi: Okay!)

**Moderator Peter T. Sawicki:** Er ist aber auch in unseren Methoden erklärt. – Herr Schnorpfeil.

**Willi Schnorpfeil:** Diese Diskussion haben wir auch schon bei der Diskussion des Berichtsplans geführt, nämlich: Ist das IQWiG aufgefordert, eine Standardtherapie zu definieren, oder können Sie sich quasi nach Indikationsgebiet jeweils eine andere alternative Vergleichstherapie herauspicken, so wie Sie es in diesem Fall der Glinide gemacht haben? Aus meiner Sicht verlassen Sie an dieser Stelle Ihre eigene Methodik, weil Sie in der Methodik Ihrer Vorgehensweise ausführen, dass Sie mit einer Therapie vergleichen wollen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist Ihre Ansicht. Es steht Ihnen frei, sie zu äußern. – Herr Thole.

**Henning Thole:** Ich hänge an der Diskussion, die wir zuvor hatten, nämlich am Begriff des Nutzens. Mir fällt einfach auf, dass auch die AkdÄ in ihrer zusammenfassenden Wertung die Bewertung des IQWiG, dass eine gewisse Kombinationstherapie gegenüber Metformin allein keinen Nutzen aufweist, hinterfragt. Ich entnehme dem, dass die Abgrenzung zwischen Nutzen und Zusatznutzen, die Frage der Zulassung und der Fachinformation zu Gliniden nicht nur für die hier Anwesenden, sondern immerhin für die Fachkommission der Bundesärztekammer unklar ist. Denn hier wird gesagt, dass die AkdÄ die Behauptung, dass alleine kein Nutzen vorhanden sei, so nicht nachvollziehen könne. Das können wir heute anscheinend leider nicht diskutieren.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das können wir nicht diskutieren.

**Henning Thole:** Fakt ist aber, dass dieser Punkt tatsächlich nicht klar ist. Denn spätestens, wenn ein Papier der AkdÄ vorliegt, das die gleiche Frage aufwirft – als ich das gelesen habe, war ich sehr erstaunt –, scheint es eine zentrale Frage zu sein, die unklar ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die der AkdÄ unklar ist. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Sprechen Sie noch einmal mit der AkdÄ, oder lesen Sie die Stellungnahme ganz in Ruhe durch. Die AkdÄ meint einen anderen Punkt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Unter dem Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ haben wir jetzt zwar wieder den Tagesordnungspunkt 2 besprochen; das ist aber nicht so schlimm. Das können wir durchaus auch unter „Verschiedenes“ fassen. Das ist bei uns nicht so streng wie vielleicht bei anderen Sitzungen. – Herr Thole.

**Henning Thole:** Ich habe noch einen Punkt. Wir haben eine Stellungnahme abgegeben. Im ersten Teil unserer Stellungnahme gehen wir auf allgemeine Fragen mit Bezug zum Vorbericht ein. Dort tauchen ein paar Punkte auf, die hier nicht adressiert worden sind. Ein Punkt ist uns sehr aufgefallen, dass nämlich auf den Seiten 10 und 11 Ihres Vorberichts ausgeführt wird, dass Sie das aus RCTs ableiten können.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dass wir was aus RCTs ableiten können?

**Henning Thole:** Dass die adäquate Adressierung der externen Validität durch Pragmatic Trials möglich sei und diese bereits durchgeführt worden seien. Das heißt, Sie stellen fest, dass es für die Frage, die im Raum steht, in Bezug auf die externe Validität solche Studien gibt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Was möchten Sie jetzt sagen?

**Henning Thole:** Ist dem so? Denn die Begründung, die Sie anführen, klingt theoretisch so, dass Sie sagen: Man kann das ja da machen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das haben Sie in Ihrer Stellungnahme ausgeführt?

**Henning Thole:** Das haben wir ausgeführt. Das ist für mich eine ganz zentrale Frage.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dann ist das bei uns angekommen.

**Henning Thole:** Denn es geht auf die Studienbasis, die dem Bericht zugrunde liegt. Wenn dem quasi eine theoretische Forderung unterschoben wird, fände ich das erstaunlich.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist auch richtig. Es ist ein wichtiger Punkt. Das ist in Ihrer Stellungnahme aber nicht missverständlich.

**Henning Thole:** Dann habe ich das verstanden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es gibt keine weiteren Wortmeldungen. – Ich bedanke mich dafür, dass Sie hierhergekommen sind, und für die Diskussion. Wir werden uns auf der Basis der heutigen Diskussion in der Würdigung mit den Stellungnahmen auseinandersetzen. Das können Sie dann nachlesen. – Auf Wiedersehen.



**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....</b>	<b>A 7</b>
<b>A 1.3 Deutscher Diabetiker Bund e. V. ....</b>	<b>A 10</b>
<b>A 1.4 Novo Nordisk Pharma GmbH.....</b>	<b>A 15</b>
<b>A 1.5 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....</b>	<b>A 23</b>

## **A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A 1.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

**Autor:**

Gundert-Remy, Ursula, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der  
Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft**

**zum Vorbericht A05-05C**  
(vorläufige Nutzenbewertung)

**Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)

Version 1.0

Berlin, den 09.01.2009  
[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

## **1. Generelle Bewertung der Darstellung und Informationsbeschaffung**

Der Bericht ist sorgfältig verfasst. Die Information ist umfassend recherchiert worden. Wesentliche Mängel in diesen Punkten sind nicht zu erkennen.

## **2. Konzeptionelle Schwächen**

### **2.1 Nutzenbewertung**

Das Vorgehen, wie der Nutzen der Therapie bewertet wird, ist kritisch zu sehen.

Im Bericht wird unter dem Punkt 5.3.5.e die gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien dargestellt.

Es wird zutreffend ausgeführt, dass Repaglinid gegenüber Placebo, gemessen an der Änderung des HbA1c-Werts eine stärkere (und statistisch signifikante) Blutzuckersenkung bewirkte, und dass, bei Nichtauftreten schwerwiegender und schwerer Hypoglykämien, statistisch signifikant bestätigte, nicht schwere (und auch nicht schwerwiegende) Hypoglykämien aufgetreten waren.

Die Abwägung zwischen Wirksamkeit einerseits (Senkung des HbA1c-Werts) und unerwünschter Arzneimittelwirkung andererseits ist Grundlage für die Zulassungsentscheidung; die Abwägung ist durch die zuständige Behörde durchgeführt und positiv entschieden worden. Daher kann der im Bericht dann ohne weitere Begründung gezogene Schlussfolgerung, dass sich aus der Abwägung zwischen Wirksamkeit (Senkung des HbA1c-Werts) und unerwünschter Arzneimittelwirkung insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Repaglinid ergäbe, ohne weitere begründende Argumentation zum Stellenwert des Endpunktes HbA1c für die Nutzenbewertung so nicht gefolgt werden.

Für Nateglinid wird argumentiert, dass Nateglinid + Metformin gegenüber Placebo + Metformin, gemessen an der Änderung des HbA1c-Werts, eine stärkere (und statistisch signifikante) Blutzuckersenkung bewirkte, und dass bei Nichtauftreten schwerwiegender und schwerer Hypoglykämien und nicht statistisch signifikant häufigerem Auftreten bestätigter, nicht schwerer (und auch nicht schwerwiegender) Hypoglykämien sich dennoch kein Nutzen ergäbe. Diese Schlussfolgerung kann nicht nachvollzogen werden.

### **3. Anmerkungen**

#### **3.1**

Die Gleichsetzung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und unerwünschten Ereignissen auf Seite 19 ist nicht korrekt.

#### **3.2**

Die Vergleichsbehandlung ist mit „keine Behandlung“ auf Seite 4 und Seite 6 angegeben, während auf Seite 7 eine Konkretisierung zeigt, dass diese Aussage nicht zutreffend ist. Wie Tabelle 64 auf Seite 191 ausweist, wurden Studien ausgeschlossen, weil keine Behandlung vor Einsatz des Glinids Nateglinid erfolgte.

#### **3.3**

Die Bewertung von Studien im Hinblick auf das Verzerrungspotential (Seiten 17,18) enthält Unklarheiten. Auf Seite 17 (3. Zeile von unten) wird der Begriff „kleiner Anteil von Patienten“ verwendet und dieser Begriff auf Seite 18 (1. Absatz) mit Prozentzahlen untersetzt. Diese Zahlen werden nicht begründet. Im 3. Absatz Seite 18 werden unqualifiziert Bewertungsmaßstäbe für den Grad der Verzerrung als hoch bzw. niedrig dargestellt, deren Anwendung im Einzelnen in den vorliegenden Bewertungen der Studien nicht konkret dargestellt sind. Ohne aussagen zu wollen, dass die durchgeführten Bewertungen der Studien im Hinblick auf das Verzerrungspotential fehlerhaft seien, besteht doch ein Bedarf an einer nachvollziehbaren Darstellung.

### **4. Zusammenfassende Bewertung**

Das globale Ergebnis des Vorberichts Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, Version 1.0, deckt sich partiell mit der Bewertung der Wirkstoffklasse, die durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihren *Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2* (in Druck) dargestellt wurde, insofern als den Gliniden kein besonderer therapeutischer Stellenwert gegenüber anderen oralen Antidiabetika in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugesprochen wurde. Die Bewertung, dass Repaglinid gegenüber Placebo sowie die Kombinationsbehandlung Nateglinid + Metformin gegenüber Metformin alleine keinen Nutzen aufweist, ist durch den vorliegenden Bericht nicht ausreichend begründet. Hierzu wäre eine kritische Würdigung des

Stellenwerts des Endpunkts HbA1c für die Bewertung des Nutzens einer antidiabetischen Therapie erforderlich gewesen, die jedoch nicht erfolgt ist.

### **Zusätzliche Bemerkung**

Bedauerlicherweise war der Zeitrahmen für die Kommentierung wegen der an sich vorhersehbaren Limitierung durch jahreszeitlich bedingte Feiertage zu eng. Dies bedingte, dass eine Nachrecherche von Studien und damit eine an kritischen Stellen auf der Ebene von Primärdaten durchgeführte Überprüfung nicht möglich war. Im Sinne einer angemessenen Kommentierung durch Fachkreise wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG in Zukunft auf eine ausreichende Bearbeitungszeit zur Kommentierung achten würde.

## **A 1.2 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.**

### **Autoren:**

Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.

Reißer, Thomas, Dr.

Mentrup, Sabine

### **Adresse:**

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Friedrichstr. 148

10117 Berlin



## Stellungnahme zum Vorbericht A05-05C „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. nimmt zum Vorbericht A05-05C „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ wie folgt Stellung:

### 1. Keine klar definierte Vergleichstherapie

Im Rahmen der Nutzenbewertungen der oralen Antidiabetika fehlt es bislang an einer klaren Definition der Vergleichsbehandlung. So wird auch im vorliegenden Vorbericht als Vergleichsbehandlung „jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nichtmedikamentös, sowie eine Placebogabe bzw. keine Behandlung“ festgelegt. Dies ist jedoch nicht ausreichend und widerspricht sowohl dem sozialrechtlichen Ziel einer Nutzenbewertung gemäß § 35 b SGB V als auch den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG, in denen es heißt „Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Therapie, einem Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung.“ (Allgemeine Methoden Version 3, S. 31).

Sinn und Zweck einer Nutzenbewertung ist es, zu untersuchen, ob ein neuartiges Arzneimittel bzw. eine neuartige Wirkstoffgruppe einen therapeutischen Zusatznutzen im Vergleich zur der bislang nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bestehenden Standardtherapie aufweist. Die Festlegung derselben wäre auch vor dem Hintergrund einer möglicherweise folgenden Kosten-Nutzen-Bewertung erforderlich. Diese sicherlich spezifisch zu beantwortende Frage sollte jeweils im Rahmen eines sog. „Scoping-Workshops“ diskutiert werden.

Im vorliegenden Vorbericht wird keine eindeutige Definition der Standardtherapie vorgenommen. Dies führt zu nicht stringenten und selektiven Vergleichen, insbesondere bei der Betrachtung von Patientensubgruppen.

### 2. Zusatznutzen der Glinide bei Niereninsuffizienz

Soweit das IQWiG die Anerkennung eines Zusatznutzens von Gliniden bei der Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz ablehnt unter Hinweis darauf, dass die Behandlung dieser Patientensubpopulation nicht alternativlos sei, da auch Glitazone oder gar Insulin eine zulassungskonforme Therapiemöglichkeit sei und in Studien daher eine Verminderung von

Folgekomplikationen im Vergleich zu diesen alternativen Therapien zu fordern sei, muss dies hinterfragt werden. Denn zum einen ist die Zulässigkeit des Vergleich zwischen oralen Antidiabetika und Insulin<sup>1</sup> aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile und aufgrund der Anwendungsart (oral bzw. Injektionen) zweifelhaft, zum anderen ist der Einsatz der Glitazone bei Niereninsuffizienz eingeschränkt, da diese ausweislich der jeweiligen Fachinformationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA I-IV nicht angewandt werden dürfen<sup>2</sup> - Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz sind aber häufig auftretende Komorbiditäten.

Damit sind Glinide letztlich eine so gut wie alternativlose Therapie für Diabetespatienten mit Niereninsuffizienz, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in der Zulassung anerkannt worden und in der Fachinformation<sup>3</sup> verbrieft sind. Diesen therapeutischen Vorteil muss auch das IQWiG anerkennen. Gemäß § 35 Absatz 1 b Satz 4 SGB V erfolgt der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung insbesondere auch aufgrund der Fachinformation. In der Gesetzesbegründung zum Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung (AVWG) wird hierzu näher ausgeführt, dass - soweit vergleichende klinische Studien zu direkten Endpunkten mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe nicht vorliegen, auch andere klinische Studien, die nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin erstellt worden sind, berücksichtigt werden können (BT-Drs. 16/194 vom 13.12.2005).

Berlin, den 09. Januar 2009



Prof. Dr. Barbara Sickmüller



Dr. Thomas Reißer



Sabine Mentrup

<sup>1</sup> Siehe z.B. Fachinformation Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml, Stand März 2007

<sup>2</sup> vgl. Fachinformation Actos<sup>®</sup>, Stand August 2007; Fachinformation Avandia<sup>®</sup> Stand März 2008

<sup>3</sup> Fachinformation NovoNorm<sup>®</sup>, Stand Juni 2007

### **A 1.3 Deutscher Diabetiker Bund e. V.**

**Autor:**

von Lilienfeld-Toal, Hermann, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. Hermann von Lilienfeld-Toal

Deutscher Diabetiker Bund e. V.

Wilhelm-Schöffler-Str. 33

63571 Gelnhausen

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](mailto:hermann.lilienfeld@mkkliniken.de)

Kassel, 09.01.2009

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

Zu dem vorliegenden Vorbericht nehmen wir wie folgt Stellung:

Dem von Ihnen im Vorbericht ausgearbeitete Befund, dass es keine ausreichenden Studien gibt, die einen Zusatznutzen der Glinide belegen, möchten wir uns weitgehend anschließen. Allerdings gibt es einige Überlegungen, die darüber hinaus unbedingt angestellt werden müssen, und die wir in dem Vorbericht vermissen:

1. Problem des Nachweises des Einflusses auf die Lebensqualität: In dem Bericht wird auf Seite 19 festgestellt: „keine relevanten Daten verfügbar“. Diese Aussage bezieht sich allein auf die von Ihnen als relevant definierten Studien. Wenn das Prinzip des EBM angewendet wird, wie Sie es seit Jahren einfordern, dann muss auch auf andere Daten eingegangen werden. Man muss zugeben, dass die Datenlage sehr dünn ist, und zu dieser Frage scheinbar nur ein Abstrakt (Lit Stelle 53) vorliegt. Aber dieser hätte ausführlicher berücksichtigt werden müssen, wenn Sie dem EBM folgen.
2. Das Fehlen von Daten bedeutet ja nicht, dass die Daten, wenn sie da wären, negativ ausfallen würden. Bitte folgen Sie diesem Gedankengang: Das phar-

makologische Wirkprofil der Glinide legt nahe, dass es sich um relativ kurz wirkende Insulin freisetzende Substanzen handelt, deren Wirkung auf die Zeit direkt postprandial beschränkt ist. Aus klinischer Sicht sind diese Substanzen dann ideal, wenn eine langwirksame Sulfonylharnstoff-Präparation nicht verwendet werden kann. Dies wäre beispielsweise immer dann der Fall, wenn eine regelmäßige Nahrungsaufnahme nicht gewährleistet ist. In diesem Fall würde bei gut eingestellten Diabetikern eine Unterzuckerung drohen. Dies könnte z. B. bei aktiven jüngeren Patienten der Fall sein, die durch berufliche Anforderungen ihre Mahlzeit verschieben müssen, aber auch bei geistig eingeschränkten Pflegebedürftigen, bei denen das Pflegepersonal nicht sicher ist, ob der Patient in der Tat seine Mahlzeit zu sich nimmt. Uns sind keine Studien bekannt, in denen solche Patienten untersucht wurden. Es ist wegen der Pharmakodynamik der Glinide aber zu erwarten, dass hier Vorteile für die Behandelten existieren, die in einer geringeren Rate an Hypoglykämien und geringeren Blutzuckerschwankungen bestehen. Aus diesem Grunde ist der Deutsche Diabetiker Bund der Auffassung, dass die Substanzklasse der Glinide auf keinen Fall von der Liste der erstattungsfähigen Präparate gestrichen werden darf. Wir erwarten, dass diese Umstände dem GemBA zur Kenntnis gebracht werden.

3. Glinide sind beta-cytotrope Substanzen, die auch bei Niereninsuffizienz zugelassen sind. Dies ist für Metformin nicht der Fall. Die meisten Sulfonylharnstoffe sind ebenfalls in der Niereninsuffizienz problematisch. Uns wundert, dass hierauf unzureichend eingegangen wird. Wir können keinen Grund erkennen – Studienlage hin oder her, einfach basierend auf dem Zulassungsstatus – weswegen in dem Vorbericht dieser Umstand nicht Berücksichtigung findet. Die einfache Feststellung, Zitat „Die alleinige Senkung des Blutzuckers durch Glinidgabe ist als Beleg für den Zusatznutzen bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht ausreichend“ (S.139) ist selbst nicht ausreichend. An der Zulassungssituation kann eine Bewertung der Glinide nicht vorbei gehen, es sei denn, es würden andere orale Antidiabetika von dem IQWiG präsentiert, die in der schweren Niereninsuffizienz vergleichbare Blutzuckersenkungen bei gleichen Patienten ermöglichen. Die im ersten Abschnitt des zitierten Punktes 6.3 erwähnten Glitazone (S 138) sind für die in der Regel auch Herz-kranken Diabetiker mit Niereninsuffizienz meist wahrscheinlich nicht indiziert. Und Insulin ist ja nun gerade kein orales Antidiabetikum. Offensichtlich ist kein anderes orales Antidiabetikum zur Verfügung.

Für die Gesamtbewertung der Glinide sollte daher eine Änderung erfolgen, die auf die vorgetragenen Aspekte Rücksicht nimmt.

Lassen Sie uns am Schluss unserer Stellungnahme auf in den IQWiG Berichten immer wieder vorkommende falsche Darstellungen diabetologischer Umstände eingehen, die unserer Auffassung nach leider durch stetes Wiederholen, auch in diesem Bericht, nicht richtiger werden.

S. 3 : Letzter Absatz: wie häufig in entsprechenden Passagen anderer Vorberichte angemerkt, ist das Ausmaß einer Blutzuckersenkung durchaus ein relevanter Parameter. Es entbehrt nicht der Komik, beim Diabetiker den Blutzucker als Surrogat Parameter zu bezeichnen. Das Ausmaß einer Blutzuckersenkung hat höchste Bedeutung in der Betreuung von Diabetikern, ja, alle Endpunktstudien waren nur deswegen positiv, weil es gelang, durchgehend den Blutzucker zu senken. Man kann die augenblickliche Erkenntnislage so zusammenfassen: Nachdem in der UKPDS gezeigt wurde, dass eine Senkung des HbA1c von 8 auf 7 positive Effekte hatte, zeigt sich in der ADVANCE Studie, dass eine Senkung von 7.3 auf 6.5% noch weitere positive Effekte hat. Und was ist die Senkung des HbA1c anderes als eine Senkung des Blutzuckers? Das Ausmaß der Senkung ist daher von größter Bedeutung.

S. 9 : Abschnitt 4.1.4. Studientypen, letzter Satz, Zitat: „ Für den zu erstellenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs... in die Nutzenbewertung ein.“ Vorher war ausgeführt, dass die anstehenden Fragen durch randomisierte kontrollierte Studie (RCT) untersucht werden können. Unser Kommentar: Es ist offensichtlich, dass das „daher“ in diesem Satz nicht logisch ist. Es besteht kein zwingender Grund, wenn Fragen in RCTs untersucht werden können, sich dann auf Ergebnisse dieser Studien zu beschränken. Es wird mit der vorliegenden Formulierung verdeckt, dass es eine bewusste Entscheidung ist, sich nur auf RCTs zu beschränken. Diese Entscheidung ist nicht zwingend, wie das „daher“ suggeriert. Diese Formulierung führt den nicht vollständig sachkundigen Leser in die Irre, da die Anwendungsregeln des EBM an dieser Stelle gewissermaßen unterschlagen werden.

Wir hoffen, dass wir durch unsere Überlegungen in der Sache, nämlich der richtigen Versorgung der Diabetiker beigetragen haben.

Mit freundlichen Grüßen

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

Deutscher Diabetiker Bund e.V.  
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler  
Stellv. Bundesvorsitzende: Anton Nowak - NN  
Bundesschatzmeister: Jens Pursche · Bundesjugendreferent: NN  
Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71  
E-Mail: info@diabetikerbund.de · Internet: www.diabetikerbund.de  
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

3

Deutscher Diabetiker Bund e.V.  
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler  
Stellv. Bundesvorsitzende: Anton Nowak - NN  
Bundesschatzmeister: Jens Pursche · Bundesjugendreferent: NN  
Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71  
E-Mail: [info@diabetikerbund.de](mailto:info@diabetikerbund.de) · Internet: [www.diabetikerbund.de](http://www.diabetikerbund.de)  
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

4

#### **A 1.4 Novo Nordisk Pharma GmbH**

**Autoren:**

Schnorpfeil, Willi, Dr.

El-Haschimi, Karim, Dr.

Wilhelm, Birgit, Dr.

**Adresse:**

Dr. Karim El-Haschimi

Novo Nordisk Pharma GmbH

Brucknerstr. 1

55127 Mainz



## **Stellungnahme zum Vorbericht**

### **A05-05C „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

#### **Name/Anschrift des Herstellers:**

**Novo Nordisk Pharma GmbH  
Brucknerstraße 1  
55127 Mainz**

#### **1. Einleitung**

Bereits bei der Anhörung zum Berichtsplan zum Verfahren A05-05C sind wir ausführlich darauf eingegangen, dass bereits mit der Zulassung von Repaglinid ein Zusatznutzen belegt ist. Dieser gründet sich auf die besondere Indikation für nierensuffiziente Patienten. Metformin, das gemäß der allgemein anerkannten nationalen und internationalen Leitlinien als Standardtherapie anzusehen ist, kann bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden. Zu den gleichberechtigten Therapieoptionen der zweiten Linie in der aktuellen evidenzbasierten Leitlinie der DDG gehört, neben Glitazonen und den ebenfalls bei Niereninsuffizienz nicht einsetzbaren Sulfonylharnstoffen und Alpha-Glucosidasehemmern, bereits auch Repaglinid. Eine mögliche Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses wird den gegenüber der Standardtherapie Metformin vorliegenden zusätzlichen Nutzen gemäß § 35 b SGB V auch berücksichtigen müssen, so dass aus unserer Sicht auch das IQWiG diesen gesetzlichen Erfordernissen in seinem Bericht folgen sollte. Der in § 35 b SGB V vorgesehene Vergleich eines Arzneimittels mit den zur Verfügung stehenden Behandlungsformen verlangt den Vergleich mit einer vorab eindeutig definierten Standardtherapie. Diese Standardtherapie kann nicht je nach Nutzenparameter variiert werden, da ansonsten ein fairer Vergleich auch in Bezug auf eine theoretisch mögliche Kosten-Nutzenbewertung nicht möglich ist. Der Vorbericht des IQWiG zu den Gliniden folgt diesem Schema nicht, sondern sucht selektiv nach Vergleichen bei anderen im Markt verfügbaren Arzneimitteln, die z. T. selbst Teil einer laufenden Nutzenbewertung sind. Diese Vorgehensweise ist nicht akzeptabel.

Zudem erscheint auch ein Vergleich mit den als Standardtherapie eingesetzten oralen Anti-Diabetika (Metformin) aus Gründen des pharmakologischen Wirkverlaufs als nicht angemessen. Repaglinid ist ein Mahlzeitenantidiabetikum, welches eine kurze Wirkung hat und innerhalb weniger Stunden abgebaut wird, während Metformin mahlzeitenunabhängig gegeben wird. Wir bezweifeln, dass eine sinnvolle medizinische Nutzenbewertung bei derartig unterschiedlichen Wirkansätzen vorgenommen werden kann. Das würde in der Konsequenz bedeuten, dass man bspw. auch die kurzwirksamen Insuline und Insulinanaloga direkt mit den basalen Insulinen vergleichen würde, obwohl es unstrittig ist, dass beide Insuline sich in der intensivierten Insulintherapie ergänzen.

Daher leidet auch das Verfahren zur Nutzenbewertung der Glinide bzw. der vorliegende Vorbericht an der fehlenden Definition der Standardtherapie, der Nichtberücksichtigung gegenüber dem aus der Zulassung bereits bekannten Zusatznutzen sowie der Nicht-Berücksichtigung der unterschiedlichen Wirkprofile.

## 2. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Seite 2/3 „Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus“ und  
Seite 138 „Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen“

### Definition der Standardtherapie

Es wurde in den Berichtsplänen und Berichten zu Antidiabetika bislang versäumt, für das Indikationsgebiet „Diabetes mellitus“ die Standardtherapie verbindlich zu definieren. Aus aktuellen Leitlinien<sup>1,2</sup> geht hervor, dass bei Diabetes mellitus Typ 2 Metformin neben Diät und Bewegung als erste pharmakologische Therapieoption zu wählen ist, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Andernfalls wird die Therapie mit einer Substanz empfohlen, die zur Monotherapie zugelassen ist.

Bewertungen des Nutzens einer Therapie können immer nur im Vergleich zur Standardtherapie erfolgen, und nicht zu anderen Therapien, die ebenfalls einer Nutzenbewertung durch das IQWiG unterliegen und noch nicht abschließend bewertet bzw. durch den Gemeinsamen Bundesausschuss entschieden wurden. Sofern sich eine Therapie gegenüber der Standardtherapie als überlegen erwiesen hat, ist sie folgerichtig als neuer Standard zu definieren, sofern dem nicht budgetäre Überlegungen entgegenstehen.

Insofern ist es vollkommen unverständlich, wieso ein Wirkstoff, der auf Seite 2 des Vorberichts mit einer signifikanten Risikosteigerung hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen verknüpft wird, auf Seite 138 als ein möglicher Standard definiert wird, demgegenüber Glinide einen Zusatznutzen belegen müssten, um als Therapieoption in Betracht zu kommen.

Sollten sich positive oder negative Abweichungen im Vergleich zur – am besten im Rahmen eines scoping-workshops zuvor vereinbarten, – festgelegten Standardtherapie ergeben, dann sollten diese im Rahmen der Nutzen-Schaden-Relation einander gegenübergestellt werden. Dies würde im vorliegenden Fall bedeuten, die besonderen Eigenschaften von Repaglinid, die sich durch die Anwendbarkeit für an Niereninsuffizienz leidende Patienten sowie das einzigartige Wirkprofil festmachen lassen, in die Bewertung einzubeziehen.

### Definition eines Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen kann nur gegenüber der Standardtherapie gefordert werden, d. h. nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnis gegenüber Metformin. Der Zusatznutzen gegenüber Metformin ist jedoch bereits durch das erweiterte Anwendungsgebiet, d. h. auch beim Vorliegen von Nierenschädigungen, durch die Zulassung definiert.

Es ist nicht statthaft, von einer Therapie innerhalb einer Nutzenbewertung die Überlegenheit gegenüber allen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zu fordern, obwohl für diese Therapien ihrerseits noch keine abgeschlossene Nutzenbewertung vorliegt. Ein Zusatznutzen von Glitazonen und Insulin gegenüber Gliniden wurde für Patienten mit Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion bislang nicht in adäquaten Studien nachgewiesen. Daher stellt sich die Frage, warum Glitazone und Insulin als Therapiealternative zu Gliniden thematisiert werden und von Gliniden der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber diesen Präparaten gefordert wird, obwohl für sie selbst kein entsprechender Nachweis (über den Zulassungsstatus hinaus) erbracht wurde. Zudem wurden die Glitazone zeitlich nach den Gliniden zugelassen. Somit wird implizit die Forderung gestellt, das eigene Präparat auch mit nachfolgenden Präparaten (anderer Hersteller) in entsprechenden Studien für die Nutzenbewertung zu vergleichen.

Dies würde dann in letzter Konsequenz beispielsweise bedeuten, dass die Glinide auch gegenüber den neu zugelassenen DPP IV Inhibitoren bereits einen Zusatz-

nutzen belegen müssten. Die jeweilige Vergleichstherapie sollte folglich anhand objektiver Kriterien vorgenommen werden. Diese sind im vorliegenden Vorbericht nicht erkennbar, obwohl diese Forderung bereits in der Anhörung zum Berichtsplan gestellt wurde.

Eine korrekte Vorgehensweise hätte etwa darin bestanden, das Nutzen- und Schadenspotenzial der einzelnen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zur Standardtherapie zu bewerten - gemäß aktuellen Leitlinien wäre dies bei Therapiebeginn mit oralen Antidiabetika bspw. Metformin. Bei dieser Betrachtung ergibt sich für alle Antidiabetika, die bei eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden können, ein Zusatznutzen gegenüber Metformin und anderen oralen Antidiabetika, welche bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert sind.

Der Verweis auf die therapeutische Alternative Humaninsulin ist bei Neueinstellungen bislang medikamentös unbehandelter Patienten eher theoretischer Natur, da nach Vorgabe der aktuellen Leitlinien der DDG sowie ADA / EASD zunächst eine Therapie mit einem oralen Antidiabetikum (Metformin) erfolgen soll. Bei Kontraindikationen gegen Metformin sieht die DDG-Leitlinie den Einsatz von Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Glitazonen, Repaglinid oder Sulfonylharnstoffen vor; allerdings auch hier unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen der einzelnen Substanzen. Natürlich spielt hierbei für den behandelnden Arzt auch das jeweilige Wirkprofil der einzelnen Substanzen eine entscheidende Rolle.

### **Einschränkungen der genannten Therapiealternativen**

Im Absatz „Therapiemöglichkeiten für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen“ des Vorberichtes wird dargelegt, dass die Therapiemöglichkeiten für Patienten, die im Rahmen der Erkrankung eine schwere Nierenfunktionsstörung entwickeln, eingeschränkt sind.

Diese Feststellung ist zweifellos richtig, beschränkt sich aber nicht nur auf Patienten, die im Rahmen der Erkrankung (Diabetes mellitus) eine Niereninsuffizienz entwickelt haben, sondern ist auf alle Patienten mit Niereninsuffizienz unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache anzuwenden.

Es wird ferner festgehalten, dass die Anwendung von Sulfonylharnstoffen, Biguaniden sowie der Alpha-Glukosidasehemmer gemäß der jeweiligen Fachinformation kontraindiziert ist. Die pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Eigenschaften der Glinide seien bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz nur gering beeinträchtigt, so dass diese Substanzen ggf. unter Anpassung der Dosierung bei diesem speziellen Patientenkollektiv angewandt werden könnten.

Allerdings sei die Therapie dieser Patientenpopulation nicht alternativlos, da auch die Glitazone (Pioglitazon, Rosiglitazon) angewandt werden könnten, weiterhin stelle Insulin eine zulassungskonforme Therapiemöglichkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen dar.

Grundsätzlich sind Glitazone bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zwar geeignet, aber aufgrund weiterer Einschränkungen leider häufig nicht einsetzbar. Die Glitazone stellen in zweierlei Hinsicht keine alternative Therapiemöglichkeit bei Patienten mit Niereninsuffizienz dar.

Erstens dürfen Glitazone laut Fachinformation<sup>3</sup> nicht angewandt werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA I-IV. Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz sind häufig auftretende Komorbiditäten<sup>4</sup>. Damit ist vor Anwendung der Glitazone bei dieser Patientenpopulation ein Ausschluss einer Herzinsuffizienz zu fordern, wobei der Ausschluss einer Herzinsuffizienz NYHA I per definitionem sicher nur mit technischen Untersuchungsmethoden wie zum Beispiel mittels Echokardiographie möglich ist, so dass vor und während der Behandlung diese Untersuchung in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden müsste.

Darüber hinaus wurde für Pioglitazon auch im Vorbericht des IQWiG „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ auf Seite 219 unter Bezug auf die

*PROactive* Studie<sup>5</sup> festgestellt, dass für die Therapieoptimierung mit Pioglitazon ein Hinweis auf einen größeren Schaden für schwerwiegende und nicht schwerwiegende Herzinsuffizienzen vorliegt.

Für Rosiglitazon wurde bereits auf Seite 3 dieses Vorberichtes auf die Meta-Analyse von Nissen et al.<sup>6</sup> hingewiesen, die ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse unter Rosiglitazon belegt hat.

Zweitens wurde im Vorbericht „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ festgestellt, dass es unter Pioglitazon bei Frauen einen Hinweis auf einen größeren Schaden hinsichtlich der Frakturrate gibt.

Patienten mit einer Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko<sup>7,8</sup>. Entsprechend der evidenzbasierten Konsensusleitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie e. V. (DVO) von 2006 sollte bei Patienten mit einem erhöhten Osteoporoserisiko die Notwendigkeit von Pharmaka, die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen, regelmäßig kritisch überprüft werden<sup>6</sup>.

Aufgrund der derzeit vorliegenden Daten empfehlen ADA und EASD den Einsatz von Pioglitazon nur als Drittlinientherapie und raten vom Einsatz von Rosiglitazon grundsätzlich ab<sup>1</sup>.

Bedingt durch die Kontraindikation Herzinsuffizienz NYHA I-IV, das in Studien für Pioglitazon erhöhte Herzinsuffizienzrisiko und Frakturrisiko sowie ungünstige Risikobeurteilung für Rosiglitazon hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse stellen die Glitazone für die meisten Patienten mit schweren Nierenfunktionstörungen damit keine Therapiealternative dar.

Im Vorbericht „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ wird auch nicht auf die Einsatzmöglichkeit der Glitazone bei Patienten mit Nierenfunktionstörungen eingegangen.

Damit stellen die Glinide für die Mehrzahl der Patienten mit Niereninsuffizienz die einzigste orale Therapiemöglichkeit dar.

Im Vorbericht „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ wird auf Seite 138 richtig dargelegt, dass Patienten mit schweren Nierenerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Folgekomplikationen haben. Laut Gesundheitsbericht Diabetes 2009 liegt die Sterblichkeit von Typ 2 Diabetikern mit Makroalbuminurie bei 4,6 % pro Jahr, bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz bei 19,2 %<sup>9</sup>. In diesem Zusammenhang ist es nicht nachvollziehbar, dass ein Zusatznutzen von Repaglinid (der bereits darin begründet ist, dass mit Repaglinid diese Patienten mit einem oralen Antidiabetikum behandelt werden können, die anderenfalls nicht oral behandelt werden können) vom IQWiG bestritten wird.

### **Zusatznutzen im Rahmen der Zulassung anerkannt**

Demgegenüber steht, dass die Zulassungsbehörde EMEA mit der Anpassung der Fachinformation für Repaglinid<sup>10</sup> aufgrund der eingereichten Daten diesen Zusatznutzen anerkannt hat. Die Forderung, dass ein Zusatznutzen nur dann besteht, wenn in Studien mit dieser Patientensubpopulation eine Therapie mit Gliniden im Vergleich zu einer anderen Therapiealternative eine Verminderung der Folgeerkrankungen bewirkt, ist medizinisch, wissenschaftlich und ethisch nicht nachzuvollziehen. Dies entspricht auch nicht den gesetzlichen Grundlagen, auf deren Basis der G-BA seine Entscheidung zu treffen hat, und die eindeutig eine Einbeziehung der Fachinformation vorsehen.

Entsprechend Artikel 6, Paragraph 1 der Commission Regulation (EC) No 542/95 vom 10. März 1995<sup>11</sup> wurden die für eine Typ II Änderung erforderlichen Daten mit der Studie AGEE 1096 eingereicht. In dieser, der EMEA eingereichten Studie<sup>12</sup>, wurde gezeigt, dass die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Repaglinid bei Nierenfunktionsstörungen nur wenig verändert sind. Damit wurde die Anwendbarkeit von Repaglinid auch bei Patienten mit Nie-

renfunktionsstörungen anerkannt („*Repaglinide was effective and had a good safety profile in patients with impaired renal function*“) und somit die Kontraindikation schwere Niereninsuffizienz aus der Fachinformation gestrichen.

**Die Argumentation, dass die EMEA als Zulassungsbehörde ein anderes Ziel hat und damit die Fachinformation aufgrund der zugrunde gelegten Methodik nicht geeignet ist, diesen Zusatznutzen zu bewerten, ist insofern inkonsistent, als dass an anderer Stelle unter Berufung auf gerade diese Zulassungsbehörden Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen nicht mit in die Auswertung eingeschlossen werden, auch wenn hier ebenso regulatorische und nicht wissenschaftliche Aspekte im Vordergrund stehen.** Die EMEA hat bezüglich der Niereninsuffizienz und der Behandlung mit Repaglinid alle Studien akzeptiert, die in der Lage sind, die Fragestellung wissenschaftlich hinreichend zu beantworten.

Auch von international vergleichbaren Instituten werden weitere Daten in den Bewertungsprozess ausdrücklich mit einbezogen. Die Anwendung von §20 Abs.2 Verfahrensordnung besagt Folgendes „Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Diese sollen, soweit wie möglich Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen“<sup>13</sup>. Auch entsprechend der Deklaration von Helsinki und den aktuellen Kriterien von Good Clinical Practice sind Studien mit unnötig langer Studiendauer als unethisch anzusehen<sup>14</sup>.

### **Relevanz der Entscheidung für betroffene Patienten**

Nierenerkrankungen sind bei Patienten mit Diabetes mellitus nach Amputationen die zweithäufigste Komplikation. Diabetiker bilden heute in Deutschland die größte Gruppe der Patienten, die neu mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden müssen (Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2009). Nach einer Erhebung der KV Nordrhein von 2006, veröffentlicht im Deutschen Gesundheitsbericht 2009 beträgt der Anteil der Patienten mit einer diabetischen Nierenerkrankung bereits bei Diagnosebeginn 2,8 % und 10 Jahre nach Diagnosestellung 9,6%<sup>9</sup>. Bei einer Annahme von 8 Millionen Patienten mit Typ 2 Diabetes (Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2009)<sup>9</sup> würde die Nichtanerkennung des Zusatznutzens von Gliniden bei Nierenfunktionsstörungen konservativ gerechnet 224.000 (und bis zu 768.000) Patienten von der Möglichkeit einer oralen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ausschließen. Nicht betrachtet wurde dabei die ebenfalls nicht unerhebliche Zahl der Patienten mit einer Niereninsuffizienz nicht diabetischer Genese und einem zusätzlichen Diabetes mellitus.

### **3. Fazit:**

Aufgrund der vorliegenden Daten stellen die Glinide für die überwiegende Anzahl von Patienten mit Niereninsuffizienz die einzige Substanzgruppe zur oralen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 dar, da die pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Eigenschaften der Glinide bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz nur gering beeinträchtigt sind. Damit liegt ein eindeutiger Zusatznutzen bei dieser Patientengruppe vor, dem die Zulassungsbehörde auch mit Streichen der Kontraindikation „schwere Nierenfunktionsstörung“ in der Fachinformation Rechnung getragen hat.

Wenn die Kriterien der EMEA angewandt werden, die zur Bewertung der Substanz im Sinne der Fachinformation geführt haben, muss das IQWiG die Überlegenheit von Repaglinid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen anerkennen.

- 
- <sup>1</sup>Nathan D, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B.  
Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy.  
Diabetes Care 2008; 31, 173-175
- <sup>2</sup>Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, Kellerer M, Kloos Ch, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel E.  
Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2  
Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.  
[http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Dm\\_Typ2\\_Update\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf)
- <sup>3</sup> a) Fachinformation Actos 15/30/45 mg<sup>®</sup>, Stand August 2007;  
b) Fachinformation Avandia 4/8 mg<sup>®</sup>, Stand März 2008
- <sup>4</sup> Patel UD, Hernandez AD, Liang L, Peterson ED, LaBresh KA, Yancy CW, Albert NM, Ellrodt G, Fonarow GC.  
Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic kidney disease: A Get With the Guidelines – Heart Failure Program study.  
Am Heart J 2008; 156: 674-81
- <sup>5</sup> Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, et al.  
Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events).  
Lancet 2005; 366:1279-1289
- <sup>6</sup> Nissen SE, Wolski K.  
Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.  
N Engl J Med 2007; 356:2457-2471
- <sup>7</sup> DVO-Leitlinie 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr.  
[www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien](http://www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien)
- <sup>8</sup> Miller PD,  
Treatment of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease and End-stage renal Disease.  
Curr Osteoporos Rep 2005; 3:5-12
- <sup>9</sup> Deutsche Diabetes-Union (Hrsg.).  
Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2009. Kirchheim-Verlag, Mainz, 2008,
- <sup>10</sup> Fachinformation NovoNorm<sup>®</sup>, Stand Juni 2007
- <sup>11</sup> Commission Regulation (EC) No 542/95 of 10 March 1995 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization falling within the scope of Council Regulation (EEC) No 2309/93,  
[http://www.ikev.org/docs/eu/Regulation\\_542\\_95.pdf](http://www.ikev.org/docs/eu/Regulation_542_95.pdf)

---

<sup>12</sup> Hasslacher C,  
Safety and Efficacy of Repaglinide in Type 2 Diabetic Patients with and without  
impaired renal function.  
Diabetes Care 2003; 26:886-891

<sup>13</sup> Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses  
vom 20. September 2005,  
veröffentlicht im Bundesanzeiger 2005, S. 16 998, in Kraft getreten am 1. Okto-  
ber 2005, zuletzt geändert am 18. April 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger  
2006, S. 4876, in Kraft getreten am 7. Juli 2006

<sup>14</sup> European Medicines Agency. ICH Guideline for Good Clinical Practice. Stand:  
Juli 2002.  
[www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf)  
(Abrufdatum: 16.12.2008)

## **A 1.5 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**

### **Autoren:**

Wahler, Steffen, Dr.

Thole, Henning

Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.

### **Adresse:**

Henning Thole

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin



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

Die zum am 02.12.2008 vorgelegten Vorbericht A05-05C abzugebenden Stellungnahmen betreffen sowohl die Umsetzung der Stellungnahmen zum Berichtsplan, veröffentlicht in der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“, veröffentlicht am 08.05.2008, als auch den Vorbericht selber.

**Anmerkungen zur  
„Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum  
Berichtsplan“ vom 08.05.2008**

Seite 1/5

*Die im folgenden ausgeführten Kommentare werden eingereicht basierend auf der von Prof. Sawicki gemachten und auf S. 48 der Dokumentation der Stellungnahmen zum Berichtsplan getätigten Aussage, dass der VFA Kommentare wegen einer Unterbrechung in der Anhörung nachreichen darf.*

Auf S. 1 des Dokumentes wird gesagt, dass Kommentare zu „übergeordneten Punkten“ im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen vom IQWiG nicht eingegangen wird.

Damit werden relevante Kommentare missachtet und das Ergebnis des Verfahrens verfälscht. Die Berichtspläne konkretisieren Berichtsbezogen die allgemeinen Methoden des IQWiG. Daher müssen Kommentare aus den jeweiligen Verfahren heraus, die die allgemeinen Methoden adressieren, vollumfänglich berücksichtigt werden. Der Berichtsplan als auch der Vorbericht sind insofern an dieser Stelle unvollständig, die Kommentare zu diesem Verfahren definitiv nicht vollständig beachtet worden.

*Berichtsplan und Vorbericht müssen dementsprechend angepasst werden.*

Auf S. 2 (und an weiteren Stellen) wird ein Bezug zu den Methoden 2.0 des IQWiG hergestellt. Diese Methoden sind inzwischen ungültig. Es fehlt eine ergänzende Darlegung im Vorbericht, inwiefern Inhalte des Berichtes in Bezug auf die gültigen Methoden angepasst wurden oder anzupassen sind. Die enthaltene Formulierung erweckt den Eindruck, dass der Bericht anhand der Methoden V 2.0 erstellt wurde.

*Der Vorbericht muss insofern als unvollständig gewertet werden.*

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

Hauptgeschäftsführerin  
Cornelia Yzer

Auf S. 3 führt das IQWiG aus, dass es sich in Bezug auf die Bewertung des HbA1c als Surrogatparameter auf *Zwischenergebnisse* der noch nicht vollständig publizierten ACCORD-Studie beziehe. Für den Fall, dass mit dieser Äußerung präliminäre Evidenz als Quelle der Berichtserstellung als adäquat eingestuft werden soll, ist dieses Vorgehen zur Ausweitung des ehemals auf bestimmte RCTs eingegrenzte Verfahren zu begrüßen, da dadurch mehr Evidenz berücksichtigt würde als bisher.

*Der Vorbericht muss in Bezug auf den Umgang mit HbA1c als Surrogatparameter als überarbeitungsbedürftig eingeschätzt werden. Dies könnte auch alle anderen Diabetesberichte betreffen, die ebenfalls korrigiert werden müssten.*

**Seite 2/5**

Die im Abschnitt 2.3 ab S. 3 gemachten Aussagen zum Zulassungsstatus sind insofern unvollständig, dass nicht die gesamte mit dem BfArM geführte Korrespondenz dargelegt ist. Ferner muss festgestellt werden, dass eine angemessene Kommentierung der Berichtspläne und des Vorberichtes deswegen nicht möglich ist (und war), weil unklar bleibt, was das IQWiG im Vorfeld der Abfassung des Berichtsplans alles durchgeführt hat.

Dies wurde von Prof. Sawicki selber so festgestellt, wie auf S. 48, 4. Absatz von oben in der Dokumentation dargelegt ist.

Es ist nicht auszuschließen, dass im Vorfeld Analysen, Klärungen oder Absprachen zu dieser Bewertung stattgefunden haben können, die nicht im Berichtsplan dargelegt worden sind. Damit ist letztlich das Vorgehen in diesem Verfahren unklar, was als schwerwiegender Mangel eingeschätzt werden muss.

Der apodiktische Ausschluss von Studien außerhalb der in Deutschland gültigen Zulassung ist deshalb kritisch zu betrachten, weil dadurch die Evidenzbasis künstlich eingeschränkt wird. Das IQWiG stellt in der Diskussion der Kommentare zum Berichtsplan V 0.1 selber fest (S. 44 unten, Ausführungen von Frau Potthast, und S. 46 unten ff, Ausführungen von Frau Dr. Wieseler), dass unabhängig von der Abfassung der Fachinformation eine Kombination der Präparate mit nicht in der Fachinformation genannten Kombinationspartner möglich ist.

*Mit der Eingrenzung auf die vom IQWiG vorgenommene Betrachtung wird im Ergebnis die im Raum stehende Frage nicht adäquat beantwortet, da klinisch relevante Fälle ausgeblendet werden.*

Die Argumentation, dass zu Recht nur auf bestimmte RCTs fokussiert wird, scheint in der Gesamtbetrachtung der vorgebrachten Begründungen nicht haltbar. Die Aussage, dass „i.d.R.

nicht davon auszugehen [ist], dass andere publizierte Meta-Analysen zu einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn führen", hat einen arroganten Unterton, der mehr als unangemessen erscheint. Eine solche Aussage scheint – wenn überhaupt - nur nach einer entsprechend eingehenden Analyse haltbar - ausgerechnet die erfolgt aber nicht, da entsprechende Evidenz nicht berücksichtigt wurde. Die Aussage des IQWiG hat damit den Level of Evidence V.

Ebenfalls wenig haltbar erscheint die unter 2.5.3 dargelegte Begründung in Bezug auf die Frage der externen Validität.

Die Argumentation des IQWiG hierzu ist als theoretisch einzustufen, wenn auf S. 10 unten und S. 11 oben argumentiert wird, dass die adäquate Adressierung der externen Validität durch „Pragmatic Trials“ möglich sei und diese bereits durchgeführt worden seien. Die Schlussfolgerung des IQWiG, dass RCTs die externe Validität adressieren, würde so aber nur für *zum Thema durchgeführte* Pragmatic Trials gelten. Als relevante Frage für diesen Bericht (und für andere mit gleicher Argumentation) bleibt daher die Frage, ob **die dem Bericht zugrunde liegenden RCTs** „normale“ oder „pragmatic“ Trials waren.

Seite 3/5

*Für den Fall, dass die im Vorbericht einbezogenen RCTs **keine** Pragmatic Trials waren, hat das IQWiG selber dargelegt, dass die Einbeziehung von Aspekten externer Validität in den hier berücksichtigten RCTs als unzureichend einzustufen ist und daher andere Evidenz außerhalb des Level I bewertet werden müsste. Der Bericht wäre demzufolge unvollständig und überarbeitungsbedürftig.*

Der Feststellung, dass in RCTs Fragen zur Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit oder Compliance bisher eher selten adäquat untersucht werden, ist nichts hinzuzufügen. Die offene Frage bleibt, wie das IQWiG dann aber zu der Einschätzung kommt, dass diese Parameter dann zutreffend aus diesen Studien herausanalysiert werden sollten. Offen bleibt auch, ob andere Evidenzen als RCTs in den genannten Fällen die adäquatere Umgebung gewesen sein könne - diese Studien wurden aber durch die vom IQWiG vorgenommene Fokussierung ausgeschlossen.

Verwundert hat die Argumentation, dass nur Kurzzeitstudien vorgelegen hätten, die immerhin bis zu 14 Monaten gedauert haben. Evidenz mit 2 Jahren Dauer wurden sogar ausgeschlossen, siehe Vorbericht S. 139.

**Fazit zu der Würdigung der Stellungnahmen zum  
Berichtsplan:**

*Insgesamt muss festgestellt werden, dass der Ausschluss von anderer Evidenz als RCTs auf theoretischen Annahmen beruht, die u.a. in Bezug auf die Argumentation mit den Pragmatic Trials für diesen Bericht falsch sind. Das negieren von Kommentaren, die sich auf die zugrunde liegenden Methoden des IQWiG beziehen, verkürzt die Beteiligungsrechte unzulässig.*

**Kommentare zum Vorbericht  
„Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ vom  
02.12.2008**

Seite 4/5

Bedingt durch die offenen Punkte, die zuvor angemerkt worden sind, ergibt sich eine Reihe absehbarer Defizite im Vorbericht.

Diese beziehen sich auf die Einschlusskriterien in Bezug auf die Dauer und den Typ der Studien. Die Argumente zu diesem Aspekt sind bereits zuvor dargelegt worden.

Die Darstellung der Ergebnisse der Studienbewertungen ist unabhängig vom Typ der Evidenz möglich. Die vom IQWiG gewünschte Darstellung „sicherer“ Ergebnisse wäre also auch unter Einbezug von non-RCTs möglich.

Durch eine Berücksichtigung des Prinzips der bestverfügbaren Evidenz wäre eine im Ergebnis für den nachfolgenden Entscheider weniger subjektiv gefärbte Information möglich. Der Umgang mit Analysen, die auf dem Prinzip der bestverfügbaren Evidenz beruhen, ist in einem Gutachten des VfA zu Durchführung der Nutzenbewertung dargelegt und sollte berücksichtigt werden.<sup>1</sup>

Völlig unbeantwortet ist zur Zeit die bereits in der Stellungnahme des VfA zum Berichtsplan gestellte Frage, wie der G-BA als Entscheider eine zutreffende Zusammenführung der Aussagen aller Berichte leisten können soll, wenn die einzelnen Berichte durch die Fokussierung auf bestimmte RCTs für die Versorgung relevante Konstellation im Ergebnis nicht bewertet haben.

Deutlich wird dies am Beispiel des Glinide-Berichtes in Bezug auf die klinische Problematik der Versorgung von Patienten mit Diabetes und (prä)terminaler Niereninsuffizienz.

Im Glinide Vorbericht wird Glitazon als eine zugelassene Therapiealternative für diese Indikation genannt. Die Abfassung der Aus-

<sup>1</sup> <http://www.thieme-connect.de/ejournals/pdf/dmw/doi/10.1055/s-0028-1100954.pdf>

sagen des Glinide-Berichtes (und gleichsinnig auch der des Glitazone-Berichtes) bezieht aber die Ergebnisse des jeweils anderen Berichtes nicht ein, kann dieses auch gar nicht, weil beide Verfahren unterschiedlich betrieben wurden und werden.

Somit wird die Aussage, dass eine Therapiealternative besteht, im Endeffekt durch das Ergebnis des jeweils anderen Berichtes aber unter Umständen unterlaufen.

Daraus resultiert, dass:

- die Aussage so streng genommen nicht stimmt, als sie durch das Ergebnis des Berichtes verändert werden kann,
- und durch einen Beschluss des G-BA tatsächlich ein Ausschluss aus der Versorgung vorgenommen werden kann.

**Seite 5/5**

Es sollte zumindest ein Hinweis eingefügt werden, dass diese Information auf dem Zulassungsstatus beruht, aber durch den Bericht im Ergebnis verändert werden kann.

*Für genau diesen Fall stellt sich das Fehlen weitergehender Analysen von Evidenz aus non-RCTs als der zentrale limitierende Faktor dar. Die Adressierung dieser Probleme ist weder in den Methoden des IQWiG noch in den Produkten selber erkennbar.*

### **Fazit zum Vorbericht:**

Bedingt durch die noch offenen Fragen aus dem Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan ergibt sich eine Reihe von Unklarheiten. Diese sind vor allem relevant für die Umsetzung des Berichtes in einen Beschluss des G-BA, und hier taucht wegen der Beschränkungen in der Evidenzbasis des Berichtes ein absehbar großes Problem für die Versorgung auf.

Die Antworten auf diese Fragen sind zur Zeit offen.

Der Vorbericht ist in Bezug auf die adressierten Defizite zu überarbeiten.

Berlin, 09.01.2009