

**Zusammenfassende Dokumentation  
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse  
Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

Vom 17. Juni 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	7
5.	Anhang	9
5.1	Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 4. August 2010 / Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme	9
5.2	Ergänzende Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19. Oktober 2010	11
5.3	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	20
5.4	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>22</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	22
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	22
2.1	Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsgrundlage - § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V	26
2.2	Ermessensausübung	30
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>32</b>

1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	49
3.	Auswertung der Stellungnahmen	50
3.1	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	50
3.2	Stellungnahme Takeda Pharma GmbH	89
3.3	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller	150
3.4	Stellungnahme Professor Erdmann	168
3.5	Stellungnahme Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer	188
3.6	Stellungnahme Sächsische Gesellschaft für Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien	199
3.7	Stellungnahme Institut für klinische Forschung und Entwicklung GmbH (ikfe)	212
3.8	Stellungnahme Professor Hanefeld	219
3.9	Stellungnahme Professor Galle	225
3.10	Stellungnahme PD Dr. Pörner	227
3.11	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie	235
3.12	Stellungnahme Dr. Heddaeus	236
3.13	Stellungnahme Professor Schwarz	239
3.14	Stellungnahme diabetisches DE und Deutsche Diabetes Gesellschaft	240
3.15	Stellungnahme Deutscher Diabetiker Bund	244
3.16	Rechtliche Stellungnahme Takeda Pharma GmbH	246

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 35b Abs. 2 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung über die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zugeleitet.

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Der G-BA kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugeleitet (Version 1.0 vom 26.11.2008; Auftrag A05-05A).

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Der Beschluss steht auch mit den in § 92 Abs.1 Satz 1 2.Halbsatz SGB V festgelegten Grundsätzen in Einklang. Danach ist bei Beschlüssen nach § 92 Abs.1 SGB V den besonderen Erfordernissen der Versorgung behinderter oder von Behinderung bedrohter Menschen und psychisch Kranker Rechnung zu tragen. Gleich den Vorschriften in § 2a und § 27 Abs.1 Satz 3 SGB V verleiht diese Regelung dem Einzelnen keinen unmittelbaren Anspruch auf bestimmte Leistungen der Krankenkasse, ihr kommt aber zumindest eine Verdeutlichungsfunktion und der Charakter einer Auslegungsregelung zu (vgl. BSG, Urteil v. 20. Januar 2005, B 3 KR 9/03 R, zit. n. juris, Rn. 22 zu § 27 Abs.1 Satz 3 SGB V; SG Berlin, Urteil vom 13.01.2010, S 83 KA 588/07 R, zit. n. [www.sozialgerichtsbarkeit.de](http://www.sozialgerichtsbarkeit.de), Seite 9 zu § 2a SGB V m.w.N.). Sie kann jedoch nicht zu einer Lockerung des Wirtschaftlichkeitsgebots des § 12 Abs. 1 SGB V oder dazu führen, an die Beurteilung eines Arzneimittels nach Maßgabe des in §§ 2 Abs.1 Satz 3; 92 Abs.1 SGB V festgelegten Versorgungsstandards geringere Anforderungen zu stellen, insbesondere bei der Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln unter dem Gesichtspunkt der Verringerung von Nebenwirkungen. Insofern steht auch der Leistungsanspruch behinderter und chronisch kranker Menschen, zu denen Diabetiker gehören, uneingeschränkt unter dem Vorbehalt des Wirtschaftlichkeitsgebots und dem Stand der medizinischen Erkenntnis gem. § 2 Abs. 1 SGB V (vgl. auch SG Berlin, a.a.O.)

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III beschlossen.

Aus der Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen haben sich keine Änderungen des Richtlinienentwurfes ergeben.

Die IQWiG-Empfehlung wird nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.  Hierzu zählen:  - Pioglitazon  - Rosiglitazon	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

Diese Regelung betrifft sowohl Mono- als auch Kombinationspräparate, die Rosiglitazon bzw. Pioglitazon enthalten.

§ 31 Abs.1 Satz 4 SGB V und § 16 Abs.5 AM-RL bleiben von dieser Regelung unberührt. Danach können die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt die durch eine Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie von der Versorgung nach § 31 Abs.1 SGB V ausgeschlossenen Arzneimittel ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen.

### **3.           Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

In seiner Sitzung am 28. Mai 2009 hat der G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III AM-RL beschlossen. Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in den Sitzungen am 6. April 2010 und 11. Mai 2010 beraten und die Beschlussvorlage in der Sitzung am 11. Mai 2010 konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG „Nutzenbewertung“	30. Januar 2009	Annahme des Abschlussberichts zur Nutzenbewertung „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ (Version 1.0 vom 26.11.2009; Auftrag A05-05A) und Erarbeitung eines Richtlinienentwurfs
7. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	14. April 2009	Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
11. Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	28. Mai 2009	Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage III
19. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. April 2010	Information über den Stand und inhaltliche Aspekte der Auswertung der Stellungnahmen
20. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11. Mai 2010	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage III AM-RL
23. Sitzung des Plenums	17. Juni 2010	Beschluss zur Änderung der Anlage III AM-RL
22. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. Juli 2010	Ergänzung der Tragenden Gründe nach Beratung im Unterausschuss

#### 4. Beschluss

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und - ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

Vom 17. Juni 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. August 2010 (BAnz. S. 3478), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III wird um die folgende Nummer 49 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.  Hierzu zählen:  - Pioglitazon  - Rosiglitazon	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

II. In Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie wird der Therapiehinweis zu Glitazone außer Kraft gesetzt.

- III. Die Änderung tritt mit dem 1. des übernächsten Quartals nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 5. Anhang

### 5.1 Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 4. August 2010 / Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme

 <b>Bundesministerium für Gesundheit</b>  <small>Bundesministerium für Gesundheit • 53107 Bonn</small>	<b>Gemeinsamer Bundesausschuss</b>				<b>Dr. Ulrich Orlowski</b> Ministerialdirektor Leiter der Abteilung 2 Gesundheitsversorgung Krankenversicherung Rochusstraße 1, 53123 Bonn Friedrichstraße 108, 10117 Berlin 53107 Bonn 11055 Berlin TEL +49 (0)228 99 441-2000 / 1330 FAX +49 (0)228 99 441-4920 / 4847 E-MAIL ulrich.orkowski@bmg.bund.de
	Original:				
	Kopie:				
	Eingang: <b>06. Aug. 2010</b>				
GF	M-VL	QS-V	AM	UP	
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.		

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Wegelystr. 8  
10623 Berlin

HAUSANSCHRIFT  
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
53107 Bonn

POSTANSCHRIFT  
53107 Bonn  
11055 Berlin

vorab per Fax 030-275838-105

1695/1683  
06. Aug. 2010  
 Freiheit  
Einheit  
Demokratie

Berlin, 4. August 2010

#### **G-BA-Beschluss vom 17. Juni 2010 zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Verordnungsausschluss der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Übersendung des Beschlusses zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie in Anlage 3 bezüglich eines Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010 zur Prüfung gemäß § 94 SGB V.

Sowohl Rosiglitazon als auch Pioglitazon sind unter bestimmten Voraussetzungen zugelassen zur Monotherapie, als orale Zweifachkombinationstherapie und als orale Dreifach-Kombinationstherapie des Diabetes mellitus Typ 2. Pioglitazon ist darüber hinaus zugelassen für die Kombinationstherapie mit Insulin, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Der G-BA schließt die Glitazone aufgrund von "Unzweckmäßigkeit" (§ 92 Abs. 1 Satz 1 letzter HS SGB V) ohne Ausnahme von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV aus. Für einen so weit reichenden Verordnungsausschluss muss die Unzweckmäßigkeit der Glitazone im Vergleich zu den jeweiligen Therapiealternativen in allen regelhaft vorkommenden therapeutischen Situationen mit hoher Sicherheit erwiesen sein. Das erfordert eine sehr differenzierte Bewertung der Evidenz bezogen auf die therapeutischen Situationen und die einzelnen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der in § 35b SGB V genannten Aspekte des therapeutischen Zusatznutzens bei der vergleichenden Bewertung der Arzneimittel.

Ich bitte daher um eine ergänzende Stellungnahme nach § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Bitte stellen Sie unter Angabe der Evidenz und einer kurzen Erläuterung dar, gegenüber welchen therapeutischen Alternativen das jeweilige Glitazon in der jeweiligen therapeutischen Situation unzweckmäßig ist und warum. Bitte berücksichtigen Sie dabei auch spezielle Patientengruppen wie z.B. Patienten mit Metforminunverträglichkeit oder –kontraindikationen, Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben und spezifische Behandlungsschemata des Diabetes mellitus Typ 2 wie Monotherapie, Zweier-Kombinationstherapie, Dreier-Kombinationstherapie, Kombinationstherapie mit Insulin.

Darüber hinaus bitte ich um Erläuterung zur Begründung des Verordnungsausschlusses. Nach § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V hat der G-BA ein gesetzliches Ermessen bei seiner Entscheidung über den Erlass eines Verordnungsausschlusses, das er pflichtgemäß auszuüben und zu begründen hat. Dennoch gehen Sie im Fall des Verordnungsausschlusses wegen Unzweckmäßigkeit generell von einer sog. "Ermessensreduzierung auf Null" aus und lehnen es daher von vornherein ab, sich mit möglichen Entscheidungsalternativen für den konkreten Fall überhaupt auseinanderzusetzen. Bitte stellen Sie dar, warum sie entgegen der gesetzlichen Ermächtigung keinen eigenen Entscheidungsspielraum sehen.

Es wird darauf hingewiesen, dass nach § 94 Abs. 1 S. 3 SGB V der Lauf der Beanstandungsfrist bis zum Eingang Ihrer Auskunft unterbrochen ist.

Mit freundlichen Grüßen

im Auftrag



Dr. Orłowski

## 5.2 Ergänzende Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19. Oktober 2010



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit  
Herrn Dr. Ulrich Orlowski  
Ministerialdirektor  
Abteilung 2 Gesundheitsversorgung  
Krankenversicherung

53107 Bonn

vorab per Fax: 0228 99 441-4920/4847

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 6  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Datum:  
19. Oktober 2010

### Ergänzende Stellungnahme gemäß § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Sehr geehrter Herr Dr. Orlowski,

wir danken für Ihr Schreiben vom 4. August 2010 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 17. Juni 2010 bezüglich eines Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Ihrer Bitte um eine ergänzende Stellungnahme gemäß § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V im Hinblick auf die Bewertung der Unzweckmäßigkeit der Glitazone kommen wir gerne nach. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seinen Sitzungen am 7. September und 12. Oktober 2010 über Ihr Schreiben beraten und begründet den Beschluss zu den Glitazonen gegen das Votum der DKG ergänzend wie folgt:

Grundlage des Beschlusses zum Verordnungsausschluss der Glitazone ist der IQWiG-Abschlussbericht (A05-05A). Es erfolgte eine differenzierte Aufbereitung der Evidenz sowohl für Rosiglitazon als auch Pioglitazon, in der die Bewertung des Nutzens sowie Zusatznutzens nach § 35 b SGB V vorgenommen wurde. Zudem wurde die seit Abschluss der Nutzenbewertung publizierte Evidenz zu den Glitazonen bewertet und die vom G-BA erarbeiteten evidenzbasier-

ten Therapiehinweise zu Vildagliptin, Sitagliptin, Exenatide sowie die vom IQWiG erarbeitete Nutzenbewertung der Glinide berücksichtigt.

Der IQWiG-Abschlussbericht zeigt, dass ein Zusatznutzen der Glitazone hinsichtlich patientenrelevanter klinischer Endpunkte, wie makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen oder Mortalität nicht belegt ist, während dies für andere Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin) der Fall ist. Dies findet auch in der 20. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung vom 23.06.2009 seinen Ausdruck, in der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2 formuliert werden. Dort wird im Hinblick auf die Therapieziele einer Reduktion von makrovaskulärer Morbidität und Mortalität sowie mikrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus gefordert, dass Metformin, Glibenclamid (einem Sulfonylharnstoff) oder Human-Insulin vorrangig eingesetzt werden sollen, da „deren positiver Effekt und die Sicherheit [...] in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden.“ Bei Einsatz anderer Antidiabetika sollen die Patienten darüber informiert werden, „dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen.“

Die Nutzenbewertung des IQWiG ergab nur für Pioglitazon in der PROactive Studie einen Hinweis, aber keinen Beleg für einen Zusatznutzen durch ein geringeres Risiko für einen sekundären kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall. Darüber hinaus zeigte eine Subgruppenanalyse ebenfalls nur einen Hinweis, dass Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, möglicherweise ein geringeres Risiko für das erneute Auftreten eines Schlaganfalls haben könnten. Das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse wurde bisher nicht in weiteren Studien bestätigt. Des Weiteren wurden Hinweise und Belege für ein geringeres Hypoglykämierisiko der Glitazone vor allem gegenüber Sulfonylharnstoffen gefunden.

Dem gegenüber stehen Belege und Hinweise für eine Reihe schwerwiegender schädlicher Wirkungen durch den Einsatz der Glitazone. Im Einzelnen ergeben sich unter anderem für Rosiglitazon sowie Pioglitazon aus dem IQWiG-Abschlussbericht ein Hinweis für eine erhöhte Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Pioglitazon, ein Hinweis auf eine erhöhte Rate an Studienabbrüchen unter Rosiglitazon, Belege und Hinweise für eine höhere Gesamtrate an Ödemen unter beiden Glitazonen, Hinweise auf stärkere Zunahmen des Körpergewichts unter beiden Glitazonen, Hinweise auf häufigere (schwerwiegende) kardiale Ereignisse, häufigere schwerwiegende und nicht schwerwiegende Herzinsuffizienzen und eine erhöhte Rate an

Frakturen insbesondere bei Frauen unter Pioglitazon. Herzinsuffizienzen, Knochenfrakturen und schwerwiegende kardiale Ereignisse werden als klinisch gravierende Schäden eingestuft.

In einer nach der Erstellung des IQWiG-Abschlussberichtes veröffentlichten randomisierten klinischen Langzeitstudie (Record-Studie) zeigte sich auch unter der Behandlung mit Rosiglitazon ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenfrakturen und Herzinsuffizienzen. Die Studie bestätigt, dass diese Schäden in Langzeitstudien sowohl unter Rosiglitazon als auch Pioglitazon unabhängig von dem jeweils eingesetzten Therapieregime eintreten. Über den IQWiG-Bericht hinaus bestätigen auch Publikationen von Zulassungsbehörden sowie Studien niedrigeren Evidenzlevels ein relevant erhöhtes Schadenspotential für Rosiglitazon und Pioglitazon. Das erhöhte Risiko für Herzinsuffizienzen und Knochenfrakturen ist als ein Klasseneffekt der Glitazone anzusehen.

Angesichts dieses Schadens wird der Einsatz der Glitazone als unzweckmäßig bewertet, da für alle therapeutischen Behandlungssituationen Alternativen verfügbar sind, für die ein vergleichbares Schadenspotential nicht bekannt ist. Gegenüber dem möglichen Zusatznutzen der Glitazone bewertet der G-BA deren in Studien höchster Evidenzklasse belegten Schaden als schwerwiegender.

Der G-BA berücksichtigt bei seiner Entscheidung, dass für die neueren Wirkstoffklassen wie die Gliptine (erste Zulassung 2007) und Inkretinmimetika (erste Zulassung 2006) in Studien über Zeiträume von 2 Jahren Hinweise und Belege für ein relevantes Schädigungspotential nicht nachgewiesen sind, dem gegenüber hat der Schaden der Glitazone sowohl ein hohes individuelles patienten- als auch versorgungsrelevantes Ausmaß, der in Studien hoher Evidenzklasse belegt ist.

#### **Ausführungen zu speziellen Therapiesituationen bzw. Therapiealternativen**

Es ist darauf hinzuweisen, dass im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den Stellungnehmenden keine Patientengruppe bzw. keine spezielle therapeutische Situation beschrieben wurde, für die regelhaft keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen. Unter Bezugnahme auf Leitlinien und auf die Zulassungen der in Deutschland verfügbaren oralen Antidiabetika oder der Insuline ergibt sich keine Situation, in der Pioglitazon oder Rosiglitazon ein Alleinstellungsmerkmal aufweisen.

Sowohl für die Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikationen als auch für die Kombinationstherapien nach Monotherapieversagen (2-fach, 3-fach Kombinationen) stehen Behandlungsalternativen mit geringer ausgeprägtem Schadenspotential zur Verfügung.

Einen wesentlichen Stellenwert in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ II besitzen neben Metformin Sulfonylharnstoffe und Insuline.

Die UKPD-Studie<sup>1</sup> hat Therapieregime untersucht, in der Metformin, Sulfonylharnstoffe (unter anderem Glibenclamid) oder Insulin First-line bei Patienten, die mit Diät alleine nicht ausreichend eingestellt waren, eingesetzt wurden. Die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle war unter allen drei Wirkstoffen vergleichbar und führte für alle Wirkstoffe zu einer Reduktion mikrovasculärer Komplikationen. Für Metformin ergaben die 10-Jahresdaten auch eine Reduktion makrovaskulärer Komplikationen.

Umfangreiche Erfahrungen liegen für die orale Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen vor. Diese Kombination wird daher in vielen vergleichenden Studien als Standardmedikation gewählt, so auch in zahlreichen vom IQWiG bewerteten Studien und in der Record-Studie. Im IQWiG-Bericht wurden im Vergleich von Sulfonylharnstoff mit den Glitazonen eine erhöhte Rate von Ödemen sowie von (schwerwiegenden) kardialen Ereignissen und Gewichtszunahmen unter Pioglitazon festgestellt. Die Record-Studie über 5 Jahre mit kardiovaskulären Endpunkten wurde erst 2009 nach Abschluss der Nutzenbewertung zu den Glitazonen publiziert. Sie vergleicht die Kombination Metformin / Sulfonylharnstoff mit Rosiglitazon / Metformin oder Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff. Bezüglich der vom IQWiG untersuchten patientenrelevanten Endpunkte wie Mortalität, makro- und mikrovasculäre Folgekomplikationen konnte kein Vorteil einer Therapie mit Rosiglitazon in den Kombinationen mit Metformin oder Sulfonylharnstoff vs. der Kombination Metformin / Sulfonylharnstoff gezeigt werden. Dem gegenüber traten unter den Kombinationstherapien mit Rosiglitazon signifikant mehr Knochenfrakturen bei Frauen, eine Steigerung des Körpergewichts und häufigere Herzinsuffizienzen auf.

Nach Versagen einer Metformin / Sulfonylharnstoffkombination ergibt sich grundsätzlich die Möglichkeit, ein weiteres orales Antidiabetikum (Gliptine) oder ein Inkretinmimetikum hinzuzufügen oder eine Insulintherapie einzuleiten ggf. auch in Kombination mit oralen Antidiabetika.

In den vom IQWiG berücksichtigten, zulassungskonformen Glitazon-Studien wurde die Strategie der Zugabe von Glitazonen als drittes orales Antidiabetikum mit der Zugabe von basalem Insulin (basal unterstützte orale Therapie (BOT)) bzw. mit/ohne Placebo verglichen. Im Einklang mit den Ergebnissen der anderen Therapievergleiche fand sich ein Hinweis auf

---

<sup>1</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.



einen Zusatznutzen für die orale 3-fach Kombination hinsichtlich einer geringeren Rate für bestätigte nächtliche Hypoglykämien für Rosiglitazon gegenüber Insulin sowie Hinweise für (periphere) Ödeme sowohl gegenüber Insulin als auch Placebo und Hinweise für eine signifikante Zunahme des Körpergewicht unter Rosiglitazon und Pioglitazon. Da Ödeme und Körpergewichtszunahmen der Entwicklung einer Herzinsuffizienz vorangehen, sprechen die Ergebnisse dieser Studien dafür, dass auch in der oralen 3-fach Kombination dieser in Langzeitstudien nachgewiesene schwere Schaden eintritt und die Vergleichstherapie mit Insulin kein vergleichbares Schädigungspotential hat.

#### **Metforminunverträglichkeit oder –kontraindikation**

Bei Metforminunverträglichkeit oder –kontraindikation stehen unter Berücksichtigung von Zulassung und dem geplanten Verordnungsausschluss der Glinide als orale Antidiabetika für die Monotherapie Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid, Glimperid), Sitagliptin, Repaglinid (bei Nierenfunktionsstörung) sowie die Alphaglukosidasehemmer zur Verfügung. Eine weitere Therapieoption ist die Behandlung mit Insulin.

Auf Basis der oben geschilderten Ergebnisse der UKPDS-Studie und der umfangreichen Erfahrung mit der Langzeitanwendung von Sulfonylharnstoffen unterstützen die meisten Leitlinien bei Metforminunverträglichkeit oder –kontraindikation die Empfehlung zum vorrangigen Einsatz von Sulfonylharnstoff (SIGN 2010, AKDAE 2009, ADA 2008).

#### **Schwere Nierenfunktionsstörung**

Wenn Sulfonylharnstoffe oder Metformin wegen einer schweren Nierenfunktionsstörung nicht verwendet werden können, kommen alternativ Repaglinid (der geplante Verordnungsausschluss der Glinide lässt diese Ausnahme zu) oder bis zu einer Kreatinin Clearance  $<25$  ml/min die Alphaglukosidasehemmer in Frage. Grundsätzlich wird jedoch bei schwerwiegender Niereninsuffizienz der Einsatz oraler Antidiabetika als problematisch und wenig untersucht angesehen, so dass eine frühzeitige Umstellung auf Insulin empfohlen wird.<sup>2</sup>

#### **Hypoglykämie**

Die im IQWiG-Abschlussbericht festgestellten Belege für einen Zusatznutzen bezüglich der Verringerung von Hypoglykämien lagen für Rosiglitazon und Pioglitazon im Vergleich zu Sulfonyl-

<sup>2</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes – Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter, Langfassung, Konsultationsfassung, Version Konsultation 1.0, 15. Februar 2010, [www.diabetes.versorgungsleitlinien.de](http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de)

harnstoffen vor. Diesem Zusatznutzen stehen vor allem die relevanten Nebenwirkungen wie Herzinsuffizienzen und Knochenfrakturen entgegen.

Für Patienten mit einem ausgeprägten Hypoglykämierisiko stehen grundsätzlich unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung Arzneimittel mit einem geringen Hypoglykämierisiko wie Gliptine, Alphaglucosidasehemmer und Inkretinmimetika zur Verfügung.

Diese Wirkstoffgruppen weisen in keinem der jeweiligen Zulassung entsprechenden Therapie-regime ein den Glitazonen vergleichbares Schadenspotential auf.

#### ***Metformin Add-On Glitazone versus Gliptine***

Im direkten Vergleich einer Gliptin- mit einer Glitazonkombination ergibt sich nach Nutzenbeurteilung des IQWiG ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und eine stärkere Gewichtszunahme unter der Glitazonkombination (Bolli 2008). Eine aktuelle Metaanalyse auf Basis von 3 RCT mit 3.383 Studienteilnehmern, in der die Arbeit von Bolli et al. eingeschlossen war, bestätigt die Bewertung des erhöhten Schadenspotentials der Glitazone und zeigt eine signifikante Zunahme schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter den Glitazonkombinationen (OR [95% CI] = 1.71 [1.06, 2.77]) sowie eine stärkere Gewichtszunahme.<sup>3</sup>

Ein relevantes Schädigungspotential der Gliptine ist in Metaanalysen von Gliptin-Studien über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren nicht erkennbar (Richter 2008, Amori 2007). Die verfügbare Evidenz spricht insgesamt für den bevorzugten Einsatz einer Gliptin- gegenüber einer Glitazonkombination in der Zweitlinientherapie, wenn unter Sulfonylharnstoffen schwere Hypoglykämien aufgetreten sind und diese daher nicht eingesetzt werden können.

In den Therapiehinweisen zu Sitagliptin und Vildagliptin wird ausgeführt, dass Gliptine eine Alternative sein können, wenn Metformin und / oder Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, die Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Nach Publikation der Nutzenbewertung des IQWiG-Berichtes und der Record-Studie, wird das Risiko der Glitazone dahingehend bewertet, dass es vor dem Hintergrund der verfügbaren Alternativen unzweckmäßig ist, sie einzusetzen. Die Therapiehinweise werden entsprechend angepasst.

#### ***Metformin Add-on Glitazone versus Acarbose***

Für diesen Vergleich wurde durch das IQWiG eine Studie unklarer Anwendbarkeit identifiziert. Diese Studie zeigte zwar eine signifikant stärkere Blutzuckersenkung unter Pioglitazon (Göke

<sup>3</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis, August 2010

2002 und 2004), da aber zu Hypoglykämieraten nur unzureichende Angaben gemacht wurden, blieb es unklar, ob sich hieraus ein Vorteil für Pioglitazon ergibt. Ableiten ließ sich weiterhin ein Hinweis für eine stärkere Gewichtszunahme unter Pioglitazon gegenüber Acarbose.

***Inkretinmimetikum: Exenatide***

In dem Therapiehinweis zu dem Inkretinmimetikum Exenatide wurde die besondere Situation von Patienten, die aufgrund eingeschränkter intellektueller Fähigkeiten nicht in der Lage sind, ihren Lebensstil an eine Hypoglykämiegefährdung anzupassen, ausdrücklich berücksichtigt und die Verordnung in dieser Situation als wirtschaftlich bezeichnet, sofern mit oralen Kombinationen - mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen - das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

**Speziell zur Therapiesituation von Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben:**

Eine Subgruppenanalyse der PROactive-Studie (Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Placebo, verschiedene Therapieregime) zeigt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls. Das Ergebnis wird ausdrücklich nicht als Beleg gewertet, da es sich um eine Subgruppenanalyse eines prospektiv geplanten Endpunktes mit fehlender Adjustierung für multiples Testen handelte. Diesem Hinweis auf einen Zusatznutzen stehen aber aus der gleichen Studie signifikant erhöhte Knochenfrakturnraten bei Frauen und signifikant erhöhte Raten an Herzinsuffizienzen gegenüber. Diese Risiken sind bei Therapiealternativen wie Sulfonylharnstoffen, Metformin, Glitptinen, Repaglinid, Inkretinmimetika oder Insulin nicht nachgewiesen.

Der G-BA bewertet den möglichen, aber nicht belegten Zusatznutzen geringer als das signifikante Risiko.

Zudem ergab sich für Metformin in der UKPD-Studie, dass es in der Metformin-Gruppe gegenüber der Insulin- und Sulfonylharnstoffgruppe im Gegensatz zur PROactive-Studie bereits in dem primären zusammengesetzten Endpunkt „Diabetes assoziierte Komplikationen“, der auch Schlaganfälle erfasste, zu signifikant weniger Ereignissen kam. Dies galt auch, wenn der Endpunkt Schlaganfall sekundär für sich betrachtet wurde.

### **Aktuelle Entscheidungen von Zulassungsbehörden**

Der Beschluss des G-BA zum Verordnungsausschluss der Glitazone wird auch durch jüngste Entscheidungen von Zulassungsbehörden bestätigt.

Für Pioglitazon wurde aktuell von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA bezüglich des Auftretens von Blasenkarzinomen eine Sicherheitsprüfung eingeleitet. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat mit Datum vom 23. September 2010 den Rückruf rosiglitazonhaltiger Antidiabetika angeordnet. Damit folgt es der Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA, dass das gesundheitliche Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Rosiglitazon enthalten, insgesamt ungünstig ist. Die dem gegenüber weiter bestehende Verkehrsfähigkeit von Pioglitazon vermag die vom G-BA vorgenommene Nutzen/Schadenbewertung nicht in Frage zu stellen. Dies ergibt sich aus den unterschiedlichen Zweckrichtungen einer Nutzen-Risiko-Bewertung nach dem AMG und einer Nutzen-Schaden-Bewertung nach den im SGB V festgelegten Grundsätzen unter dem Gesichtspunkt der „Verringerung“ bzw. „Erhöhung“ von Nebenwirkungen durch eine medikamentöse Therapie. Der Sinn und Zweck einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Sinne des Regelungskontexts des SGB V besteht in der Identifikation der für die Versicherten zweckmäßigsten Behandlungsweise. Diese Zielsetzung rechtfertigt es, eine günstigere Prognose über das erwartete Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Folgen beim zulassungskonformen Einsatz eines Arzneimittels zu verlangen, als sie für die arzneimittelrechtliche Zulassung erforderlich ist. Mithin können in einer Nutzen-Schaden-Abwägung im Sinne des SGB V andere als für arzneimittelrechtliche Nutzen-Risiko-Abwägung therapierelevante Nebenwirkungen ins Gewicht fallen. Deswegen stellt es auch keinen Widerspruch zur aktuellen Zulassungssituation dar, wenn der G-BA an seiner Einschätzung festhält, dass die Wirkstoffe der Glitazone aufgrund des mit ihnen verbundenen im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika erhöhten Schadenpotentials als unzweckmäßig anzusehen sind.

**Zusammenfassend** ist festzustellen, dass der G-BA eine differenzierte Betrachtung des Nutzens-/Schadenpotentials von Rosiglitazon und Pioglitazon vorgenommen hat und diese seiner Beschlussfassung unter Berücksichtigung möglicher differenzierter Besonderheiten der Wirkstoffe zugrunde gelegt hat.

Aufgrund des fehlenden Nachweises eines Beleges für die Reduktion von mikro- oder makrovaskulären diabetischen Folgekomplikationen oder der Mortalität und der den Einzelwirkstoffen zuzuordnenden Schäden, vor allem der erhöhten Frakturrate und dem Auftreten von Herzinsuf-

fizienzen, sieht der G-BA den Einsatz von Rosiglitazon und Pioglitazon als unzweckmäßig an. Das Vorhandensein von Therapiealternativen mit einem vergleichsweise geringeren Schadenspotential lässt nach Auffassung des G-BA in der Konsequenz die Verordnung von Pioglitazon ausnahmsweise nur im medizinisch begründeten Einzelfall mit Begründung durch den Vertragsarzt oder die Vertragsärztin zu. Die Verordnung von Rosiglitazon ist aufgrund der Entscheidung des BfArM ausgeschlossen.

Soweit in den tragenden Gründen ausgeführt wird, dass in den Fällen, in denen ein Arzneimittel als unzweckmäßig einzustufen sei, das Ermessen des G-BA hinsichtlich der Auswahl der Steuerungsinstrumente zur Umsetzung dieser Bewertungsentscheidung in die Arzneimittel-Richtlinie in der Weise auf Null reduziert sei, dass jenseits einer Verordnungseinschränkung des als unzweckmäßig bewerteten Arzneimittels grundsätzlich keine grundrechtsschonenderen Steuerungsinstrumente in Betracht kommen, hat dies seinen Grund in dem Bedeutungsgehalt des Leistungskriteriums „Zweckmäßigkeit“. Die wichtigste Anforderung, der eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung genügen muss, ist die Zweckmäßigkeit. Der Begriff der Zweckmäßigkeit entspricht dem der Eignung. Eine Maßnahme ist zweckmäßig, wenn die Leistung auf eines der in den §§ 11 Abs. 1, Abs. 2 und 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V genannten Ziele objektiv ausgerichtet ist und auch hinreichend wirksam ist, um diese Ziele zu erreichen. § 1 Satz 1 SGB V verpflichtet die gesetzliche Krankenversicherung die Förderung der Gesundheit ihrer Versicherten zu verbessern. Zweckmäßig ist eine Leistung demnach dann, wenn sie geeignet ist, diesen Vorgaben zu entsprechen. Nicht zweckmäßig oder unzweckmäßig sind daher Maßnahmen, die, auch im Vergleich zu anderen Maßnahmen, der Gesundheit mehr Schaden als Nutzen zufügen, mithin zweckwidrig sind, wenn also eine Behandlung grundsätzlich unter keinem denkbaren Gesichtspunkt zu einer Verbesserung der Gesundheit führen kann. Ausgehend von diesem Begriffsverständnis erweist sich die Annahme nicht als ermessensfehlerhaft, dass Leistungen, die als unzweckmäßig einzustufen sind, grundsätzlich von der Versorgung auszuschließen sind.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Rainer Hess

### 5.3 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

03/11/2010 14:54 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss				
Original:				
Kopie:				
Eingang: 03. Nov. 2010				UP
GF	M-VL	QS-V	AM	
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.	REFERAT

BEARBEITET VON

213

Walter Schmitz

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn  
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-3103  
FAX +49 (0)228 99 441-4924  
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de  
INTERNET www.bmg.bund.de

Vorab per Fax an 030/275838105

Berlin, 03. November 2010  
AZ 213 - 21432 - 1

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.06.2010**  
hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse**  
**Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 17.06.2010 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbucher

## 5.4 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 175 (S. 3855) vom 18.11.2010

### ■ Bundesministerium für Gesundheit

[1807 A]

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage III – Übersicht der  
Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse  
Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2  
Vom 17. Juni 2010**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. August 2010 (BAnz. S. 3478), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III wird um die folgende Nummer 49 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: – Pioglitazon – Rosiglitazon	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

II.

In Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie wird der Therapiehinweis zu Glitazone außer Kraft gesetzt.

III.

Die Änderung tritt mit dem 1. des übernächsten Quartals nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß §91 SGB V  
Der Vorsitzende  
H e s s

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugeleitet (Version 1.0 vom 26.11.2008; Auftrag A05-05A).

Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß seinem Methodenpapier Version 3.0 erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

### **2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung**

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG, der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ und der Auswertung der Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Dabei kann die Verordnung von Arzneimitteln eingeschränkt oder ausgeschlossen werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische

oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für die Glitazone keine Belege für einen Zusatznutzen für die patientenrelevanten Endpunkte makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Einen Hinweis auf einen Zusatznutzen fand sich in einer Studie bezüglich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Kontraindikation gegen Metformin für den kombinierten sekundären Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall. Darüber hinaus wurde vom IQWiG auf Basis einer Subgruppenanalyse derselben Studie ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls abgeleitet.

Hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung wurde vom IQWiG ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pioglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (jeweils 2-fach-Kombination mit Metformin) identifiziert, der jedoch nicht für schwere/schwerwiegende Hypoglykämien gezeigt wurde. Ein Hinweis auf einen Vorteil für Pioglitazon bezüglich der Verringerung von (schweren) Hypoglykämien ergab sich für den Vergleich mit Glimperid (unter einer Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin in beiden Gruppen).

Für Rosiglitazon / Metformin ergab sich im Vergleich zu Sulfonylharnstoff / Metformin ein Beleg für einen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens von (schweren) Hypoglykämien bei gleichzeitiger Betrachtung der Blutzuckersenkung sowie ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens nächtlicher Hypoglykämien für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin gegenüber Insulin Glargin / Sulfonylharnstoff / Metformin.

Für die Endpunkte Erblindungen, Dialysenotwendigkeit, Amputationen, Krankenhausaufenthalte, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik wurden keine Hinweise für einen Zusatznutzen einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen gefunden. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensquali-

tät konnten in der Empfehlung des IQWiG keine Aussagen über Vor- oder Nachteile getroffen werden, bezüglich der Therapiezufriedenheit wurden keine Unterschiede gefunden.

Diesen Ergebnissen steht gegenüber, dass Belege und Hinweise für eine Reihe schädlicher Wirkungen einer Behandlung mit Glitazonen vorhanden sind. Hinweise für größere Schäden ergaben sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Belege und Hinweise für schädliche Wirkungen von Glitazonen liegen für die Gesamtrate an Ödemen vor. Bezüglich des Auftretens kardialer (schwerwiegender) Ereignisse sowie Frakturen bei Frauen fanden sich Hinweise auf einen größeren Schaden unter Pioglitazon. Für Pioglitazon liegt auch ein Hinweis für ein häufigeres Auftreten schwerwiegender und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen vor. Auch wurde für beide Wirkstoffe eine stärkere Zunahme des Körpergewichts bzw. Body-Mass-Index festgestellt. In einer nach der Erstellung des IQWiG Abschlussberichts veröffentlichten randomisierten klinischen Studie zeigte sich auch unter der Behandlung mit Rosiglitazon ein erhöhtes Risiko bezüglich des Auftretens von Knochenfrakturen bei Frauen und Herzinsuffizienzen.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Glitazone aufgrund ihres ungleich erhöhten Schadenspotentials therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig zu bewerten sind (§ 92 Abs. 1 Satz 3, Halbsatz 2 SGB V i.V.m. 4. Kapitel, § 11 Abs. 1 VerfO des G-BA).

Zusammenfassend sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für den Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Rosiglitazon und Pioglitazon zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 als erfüllt an. Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pioglitazon</li> <li>- Rosiglitazon</li> </ul>	<p>Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]</p>

## **2.1 Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsgrundlage - § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V**

Die tatbestandlichen Voraussetzungen der Ermächtigungsnorm sind erfüllt. Nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln insbesondere dann einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen oder die medizinische Notwendigkeit eines Arzneimittels nicht nachgewiesen sowie wenn ein Arzneimittel unzweckmäßig ist. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG, der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ und der Auswertung der Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, dass die Glitazone als unzweckmäßig zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 anzusehen und deshalb von der vertragsärztlichen Versorgung auszuschließen sind. Im Einzelnen:

### **2.1.1. Unzweckmäßigkeit**

Die Beurteilung eines Arzneimittels als unzweckmäßig setzt nach § 11 Abs. 1, 4. Kapitel VerfO voraus, dass das Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten therapierelevant unterlegen ist.

Ausgangspunkt für die Bewertung, dass die Glitazone im Vergleich zu anderen Arzneimitteln und Behandlungsmöglichkeiten therapierelevant unterlegen sind, sind die in dem Abschlussbericht des IQWiG getroffenen Feststellungen zu Art und Ausmaß von schädlichen Wirkungen, die unter der Anwendung der Glitazone im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika auftreten.

Das Risikopotenzial einer medizinischen Behandlungsweise ist stets in den Begriff des medizinischen Nutzens als Abwägungskategorie von Vorteils- und Schadenspotenzialen mit hineinzudenken (Francke/Hart, MedR 2008, 18). Dem entspricht, dass nach dem Wortlaut des § 35b Abs 1 Satz 4 SGB V die vergleichende Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln auch unter der Fragestellung der Verringerung von Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. § 35 Abs. 1b Satz 3 SGB V konkretisiert das Tatbestandsmerkmal der Verringerung von Nebenwirkungen unter dem Gesichtspunkt einer therapeutischen Verbesserung bei der Bildung von Festbetragsgruppen wie folgt: Ein höherer Nutzen kann auch eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen sein. Aus der Feststellung, dass ein Arzneimittel im Verhältnis zu den mit ihm verglichenen medikamentösen

Therapiealternativen in einem therapeutisch relevanten Ausmaß geringere Nebenwirkungen aufweist und deshalb diesen Arzneimitteln als zweckmäßige Therapie regelmäßig vorzuziehen ist, folgt im Umkehrschluss, dass letztere aufgrund eines vergleichsweise erhöhten Ausmaßes an Nebenwirkungen als für die Therapie unzweckmäßig anzusehen sind. Nebenwirkungen sind definiert als die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen (§ 4 Abs. 13 Satz 1 AMG).

Zusammengenommen folgt daraus, dass in die Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln nach § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V auch Schaden Gesichtspunkte eingestellt werden können. Ausgehend von dem Regelungszweck des 4. Kapitels, § 23 Abs. 2 VerfO hat der G-BA auf der Grundlage des Bewertungsergebnisses des IQWiG die Substanzgruppe der Glitazone unter dem Gesichtspunkt bewertet, ob unter der Anwendung dieser Arzneimittel im Vergleich zu den im Abschlussbericht untersuchten Komparatoren - bezogen auf den gemeinsamen Vergleichsbezugspunkt „Therapie des Diabetes Mellitus“ - in einem therapeutisch relevanten Ausmaß häufiger Nebenwirkungen oder vom Schweregrad her schädlichere Nebenwirkungen auftreten.

Nach den Feststellungen des IQWiG ergibt sich, was das Auftreten von schädlichen Wirkungen unter einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika angeht, folgendes Bild:

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für die Glitazone keine Belege für einen Zusatznutzen für die patientenrelevanten Endpunkte makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Einen Hinweis auf einen Zusatznutzen fand sich in einer Studie bezüglich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Kontraindikation gegen Metformin für den kombinierten sekundären Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall. Darüber hinaus wurde vom IQWiG auf Basis einer Subgruppenanalyse derselben Studie ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls abgeleitet.

Hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung wurde vom IQWiG ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pioglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (jeweils 2-fach-Kombination mit

Metformin) identifiziert, der jedoch nicht für schwere/schwerwiegende Hypoglykämien gezeigt wurde. Ein Hinweis auf einen Vorteil für Pioglitazon bezüglich der Verringerung von (schweren) Hypoglykämien ergab sich für den Vergleich mit Glimperid (unter einer Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin in beiden Gruppen).

Für Rosiglitazon / Metformin ergab sich im Vergleich zu Sulfonylharnstoff / Metformin ein Beleg für einen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens von (schweren) Hypoglykämien bei gleichzeitiger Betrachtung der Blutzuckersenkung sowie ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens nächtlicher Hypoglykämien für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin gegenüber Insulin Glargin / Sulfonylharnstoff / Metformin.

Für die Endpunkte Erblindungen, Dialysenotwendigkeit, Amputationen, Krankenhausaufenthalte, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik wurden keine Hinweise für einen Zusatznutzen einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen gefunden. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten in der Empfehlung des IQWiG keine Aussagen über Vor- oder Nachteile getroffen werden, bezüglich der Therapiezufriedenheit wurden keine Unterschiede gefunden.

Diesen Ergebnissen steht gegenüber, dass Belege und Hinweise für eine Reihe von schädlichen Wirkungen durch eine Behandlung mit Glitazonen vorhanden sind. Hinweise für größere Schäden ergaben sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Belege und Hinweise für schädliche Wirkungen von Glitazonen liegen für die Gesamtrate an Ödemen vor. Bezüglich des Auftretens kardialer (schwerwiegender) Ereignisse sowie Frakturen bei Frauen fanden sich Hinweise auf einen größeren Schaden unter Pioglitazon. Für Pioglitazon liegt auch ein Hinweis für ein häufigeres Auftreten schwerwiegender und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen vor. Auch wurde für beide Wirkstoffe eine stärkere Zunahme des Körpergewichts bzw. Body-Mass-Index festgestellt. In einer nach der Erstellung des IQWiG Abschlussberichts veröffentlichten randomisierten klinischen Studie zeigte sich auch unter der Behandlung mit Rosiglitazon ein erhöhtes Risiko bezüglich des Auftretens von Knochenfrakturen bei Frauen und Herzinsuffizienzen.

Vor diesem Hintergrund ist der Unterausschuss „Arzneimittel“ bei einer bilanzierenden Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses der Glitazone insbesondere im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoff zu dem Ergebnis

gekommen, dass unter der Anwendung von Glitazonen in einem therapeutisch relevanten Ausmaß häufiger Nebenwirkungen und vom Schweregrad her schädlichere Nebenwirkungen auftreten als unter der Anwendung von anderen oralen Antidiabetika. Dabei fällt insbesondere folgender Befund ins Gewicht:

Unter der Behandlung mit Glitazonen zeigt sich das als Klasseneffekt der Glitazone anzusehende Schadenspotenzial der erhöhten Frakturrate. Dieses Risiko einer erhöhten Frakturrate ist in randomisiert-kontrollierten Studien im Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika nachgewiesen und bedeutet sowohl für den einzelnen Patienten als auch in der systematischen Krankenversorgung in der GKV ein erhebliches Schadenspotential, da Frakturen insbesondere bei den hier betroffenen älteren Patienten in aller Regel mit einem hohen Verlust an Lebensqualität sowie der Gefahr von schwerwiegenden Folgeerkrankungen begleitet sind. Darüber hinaus zeigt sich für beide Glitazone auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer schwerwiegenden Herzinsuffizienz, das ebenfalls unter einer Behandlung mit anderen verfügbaren oralen Antidiabetika nicht belegt ist.

Zusammengenommen folgt daraus, dass die Glitazone ein im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika therapierelevant ungünstigeres Nutzen-Schaden-Verhältnis aufweisen. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass sie, bezogen auf die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, im Verhältnis zu den verglichenen Arzneimitteln therapeutisch unterlegen sind. Glitazone sind daher nach Art und Ausmaß der Zweckerzielung nicht in vergleichbarer Weise zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 geeignet wie z.B. Metformin oder Sulfonylharnstoff. Sie sind deshalb als unzweckmäßig von der Versorgung nach § 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V auszuschließen.

### **2.1.2. Fehlende medizinische Notwendigkeit**

Wegen des nachgewiesenen hohen Schadenspotentials ist die Behandlung mit Glitazonen auch nicht medizinisch notwendig (§ 92 Abs. 1 Satz 3, Halbsatz 2 SGB V i.V.m. 4. Kapitel, § 9 VerfO).

## **2.2 Ermessensausübung**

Nach Einschätzung des G-BA erweist sich die Entscheidung auch unter Berücksichtigung der vom BMG in seinem Schreiben vom 4. Mai 2006 aufgestellten Grundsätze als ermessensfehlerfrei, sie steht insbesondere mit dem Zweck der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage in Einklang.

Der Regelungszweck ergibt sich aus der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V festgelegten Gewährleistungsfunktion der Richtlinien. Danach sollen die Richtlinien zur Sicherung der ärztlichen Versorgung die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten bieten. Diesem Regelungszweck entspricht der Beschluss, indem er darauf abzielt zu gewährleisten, dass bei Patienten grundsätzlich risikoärmere Alternativen bevorzugt zur Anwendung zu bringen sind.

### **2.2.1. Verhältnismäßigkeit**

Die Entscheidung erweist sich unter Berücksichtigung der Beteiligteninteressen auch als verhältnismäßig. Dazu im Einzelnen:

Der Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln berührt zwar die Handlungsfreiheit der Versicherten aus Art. 2 Abs. 1 GG, weil ihre Freiheit zur Auswahl unter Arzneimitteln, die ihnen als Sachleistung zur Verfügung gestellt werden, eingeengt wird. Die Leistungspflicht der GKV besteht aber nicht uneingeschränkt für jede Art von medizinischer Versorgung; alle Behandlungsformen müssen vielmehr den in §§ 2 Abs. 1, 12 Abs. 1 SGB V für die gesamte GKV festgelegten Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitskriterien genügen (BSGE 90, 289, 291 = SozR 4-2500 § 137c Nr. 1; BSGE 81, 182, 187 = SozR 3-2500 § 109 Nr. 5; BSG SozR 3-2500 § 92 Nr. 12 S. 71). Der Sachleistungsanspruch eines Versicherten aus § 2 Abs. 2 Satz 1 SGB V wird vom Grundsatz her von zwei Seiten begrenzt: Zum einen müssen Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V), zum anderen setzt das Wirtschaftlichkeitsgebot hinsichtlich der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit der Leistungen Grenzen (§ 12 Abs. 1 Satz 1 SGB V).

Erweist sich die Anwendung eines Arzneimittels in einer bestimmten Indikation als unzweckmäßig, sind insoweit bereits die Mindestvoraussetzungen für eine

wirtschaftliche Verordnungsweise dieses Arzneimittels nach den §§ 2 Abs. 1, 12 Abs. 1 SGB V nicht gegeben, weshalb das Arzneimittel in den betreffenden Indikationen als nicht verordnungsfähig anzusehen ist. In diesen Fällen reduziert sich das Ermessen des G-BA auf null mit der Folge, dass der Einsatz möglicherweise grundrechtschonenderer Instrumente zur Umsetzung einer IQWiG-Empfehlung in die AM-RL von vornherein nicht in Betracht kommt. Die Verordnungseinschränkung stellt somit keinen unverhältnismäßigen Eingriff in grundrechtlich geschützte Rechtspositionen der von dem Beschluss potenziell betroffenen Grundrechtsträger dar.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Udelerstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 89 (S. 2 162) vom 23.06.2009).

[1098 A]

**Bekanntmachung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91  
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 28. Mai 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll um eine Nummer 49 „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ ergänzt werden.
2. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll um eine Nummer 33a „Insulinanaloga, langwirksame zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ ergänzt werden.
3. Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie soll um einen Therapiehinweis zu Aliskiren ergänzt werden.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 18. Juni 2009 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur – wenn möglich in elektronischer Form (per CD-ROM oder per E-Mail) – sind bis zum

21. Juli 2009

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Geschäftsführung  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

E-Mail bezüglich der Beschlüsse zur Anlage III:  
nutzenbewertung@g-ba.de

E-Mail bezüglich des Beschlusses zur Anlage IV:  
therapiehinweise@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hess

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
02241 9388390

Telefax:  
02241 9388501

E-Mail:  
birgit.hein@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn

Datum:  
18.06.2009

**Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL)  
hier: Ergänzung der Anlage III um Nr. 49 „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2009 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung einer Nummer 49 in Anlage III

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

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**21. Juli 2009**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form  
(per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
nutzenbewertung@g-ba.de**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in  
den tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden mit Abschluss der Be-  
ratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via  
Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Birgit Hein  
Referentin

**Anlagen**

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beige-fügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III:**  
**Glitazone zur Behandlung des**  
**Diabetes mellitus Typ 2**

Vom 28. Mai 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

I. Die Anlage III wird um die folgende Nummer 49 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.  Hierzu zählen:  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pioglitazon</li> <li>- Rosiglitazon</li> </ul>	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

- II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

- 2 -

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
**der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III:**  
**Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

Vom 28. Mai 2009

**Inhaltsverzeichnis**

1	<b>Rechtsgrundlagen</b>	2
2	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	2
3	<b>Verfahrensablauf</b>	6
4	<b>Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V</b>	7

## **1 Rechtsgrundlagen**

Nach § 35b Abs. 2 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung über die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zugeleitet.

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Er kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzumutbar oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

Der Gemeinsame Bundesausschuss legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

## **2 Eckpunkte der Entscheidung**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugeleitet (Version 1.0 vom 26.11.2008; Auftrag A05-05A).

Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß seinem Methodenpapier Version 3.0 erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität hin überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsaußchluss von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Für die patientenrelevanten Endpunkte makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität wurden vom IQWiG keine Belege für einen Zusatznutzen von Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen gefunden.

Einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Kontraindikation gegen Metformin gibt es für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall. Darüber hinaus wurde vom IQWiG ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls gefunden.

Für die Endpunkte Erblindungen, Dialysenotwendigkeit, Amputationen, Krankenhausaufenthalte, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik wurden keine Hinweise für einen Zusatznutzen einer The-

rapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen gefunden. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten in der Empfehlung des IQWiG keine Aussagen über Vor- oder Nachteile getroffen werden, bezüglich der Therapiezufriedenheit wurden keine Unterschiede gefunden.

Hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung wurde vom IQWiG ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pioglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (jeweils 2-fach-Kombination mit Metformin) identifiziert, der jedoch nicht für schwere/schwerwiegende Hypoglykämien gezeigt wurde. Ein Hinweis auf einen Vorteil ergab sich für den Vergleich mit Glimepirid. Für Rosiglitazon / Metformin ergab sich im Vergleich zu Sulfonylharnstoff / Metformin ein Beleg für einen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens von (schweren) Hypoglykämien bei gleichzeitiger Betrachtung der Blutzuckersenkung sowie ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens nächtlicher Hypoglykämien für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin gegenüber Insulin Glargin / Sulfonylharnstoff / Metformin.

Diesen Ergebnissen steht gegenüber, dass Belege und Hinweise für eine Reihe schädliche Wirkungen einer Behandlung mit Glitazonen vorhanden sind. Hinweise für größere Schäden ergaben sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Belege und Hinweise für schädliche Wirkungen von Glitazonen liegen für die Gesamtrate an Ödemen vor. Bezüglich des Auftretens kardialer (schwerwiegender) Ereignisse sowie Frakturen bei Frauen fanden sich Hinweise auf einen größeren Schaden unter Pioglitazon. Für Pioglitazon liegt auch ein Hinweis für ein häufigeres Auftreten schwerwiegender und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen vor. Auch wurde für beide Wirkstoffe eine stärkere Zunahme des Körpergewichts bzw. Body-Mass-Index festgestellt.

Aus der zusammenfassenden Bewertung der Belege und Hinweise für Vorteile von Pioglitazon und Rosiglitazon bei wenigen Endpunkten einerseits und der Belege und Hinweise für ein Schadenpotential andererseits ergibt sich, dass - im Vergleich zu den verfügbaren Therapiealternativen - dem Nutzen dieser Arzneimittel, auch soweit er in einem Zusatznutzen Ausdruck findet, ein überwiegendes Ausmaß an schädlichen Wirkungen gegenüber steht.

Daraus folgt zum Einen, dass Pioglitazon und Rosiglitazon im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen aufgrund ihres Schadenpotentials therapeutisch unterlegen und daher unzweckmäßig sind. Zum Anderen stehen mit den verglichenen Therapiealternativen zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, weshalb eine medizinische

Notwendigkeit für den Einsatz von Glitazonen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach den Regelungen in § 9, 4. Kapitel der Verfahrensordnung nicht besteht.

Darüber hinaus ist festzustellen, dass die Langzeiteffekte der Glitazone generell nicht ausreichend untersucht sind. Bei den Langzeiteffekten sind aber insbesondere die Hinweise auf Schäden als Langzeiteffekte, wie insbesondere das erhöhte Frakturrisiko bei Frauen, im Sinne der Risikovorsorge verstärkt in der Bewertung der Ergebnisse des Berichts zu berücksichtigen. Für andere verfügbare orale Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 liegen bereits günstigere Langzeitergebnisse hinsichtlich des Nutzens und des Schadens vor.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ sieht die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für den Verordnungsausschluss von Glitazonen damit als erfüllt an. Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Die Anlage III wird um die folgende Nummer 49 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.  Hierzu zählen:  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pioglitazon</li> <li>- Rosiglitazon</li> </ul>	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

### 3 Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 14. April 2009 beraten und konsentiert.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „Nutzenbewertung“	30. Januar 2009	Annahme des Abschlussberichts zur Nutzenbewertung Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Version 1.0 vom 26.11.2009; Auftrag A05-05A) und Erarbeitung eines Richtlinienentwurfs
7. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	14. April 2009	Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
11. Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	28. Mai 2009	Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage III

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Im Stellungnahmeverfahren wird Gelegenheit gegeben, Erkenntnisse vorzutragen, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und die für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.

Das sind insbesondere solche Gesichtspunkte wie z. B. neuere wissenschaftliche Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des Bewertungsverfahrens im IQWiG ergeben haben.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

#### 4 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ublerstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.07.2009
Takeda Pharma GmbH	20.07.2009
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	21.07.2009

weitere Stellungnahmen:	Eingangsdatum
Professor Erdmann, Köln	09.07.2009
Professor Galle, Lüdenscheid	09.07.2009
diabetesDE und Deutsche Diabetes Gesellschaft	10.07.2009
Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie	14.07.2009
Sächsischen Gesellschaft für Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien	14.07.2009
Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer	16.07.2009
Professor Hanefeld, Dresden	17.07.2009
Institut für klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Ikfe)	17.07.2009
Dr. Heddaeus, Würselen	20.07.2009
Professor Schwarz, Dresden	20.07.2009
Deutscher Diabetiker Bund	21.07.2009
PD Dr. Pörner, Jena	21.07.2009

### 3. Auswertung der Stellungnahmen

#### 3.1 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

##### Positive Nutzen-Risiko-Bewertung durch die für die Zulassung zuständigen Behörden

###### 1. Einwand

Die europäische Zulassungsagentur EMEA kommt auch unter Berücksichtigung von alternativen Therapien bei der Abwägung von Nutzen und Schaden der Glitazone zu einem positiven Ergebnis, das auch für den G-BA bindend ist. Aktuell im Mai 2009 wurde einer Empfehlung der EMEA zur Änderung der Fachinformation von Avandia in Bezug auf die Langzeitanwendung von Rosiglitazon durch eine Entscheidung der EU-Kommission zugestimmt und damit erneut das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt.

###### Bewertung:

Dem Stellungnehmer ist in dem Ausgangspunkt seiner Argumentation zuzustimmen, dass der G-BA im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln an Hand der in der GKV geltenden Maßstäbe die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Wirkstoffs zu beachten hat, bei der gemäß § 21 Abs. 2 AMG Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des Wirkstoffs für die vorgesehenen Indikationen geprüft und abschließend bewertet werden. Diese Kriterien darf der GBA unter dem Aspekt des "medizinischen Nutzens" eines Arzneimittels oder Wirkstoffs nicht abweichend von der Beurteilung der für die Zulassung nach dem AMG zuständigen Behörde bewerten (BSG, Urteil vom 31.05.2006, Az. B 6 KA 31/05, zitiert nach [www.bsg.bund.de](http://www.bsg.bund.de), Rn.71).

Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers entfaltet aber eine nach dem Arzneimittelrecht erteilte Zulassung für den G-BA keine Sperrwirkung, den Nutzen von Arzneimitteln vergleichend zu bewerten und dies auch unter dem Gesichtspunkt des Auftretens von schädlichen Wirkungen. Dies folgt zum Einen aus dem Wortlaut des § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V, zum anderen aus den unterschiedlichen gesetzlichen Zweckrichtungen des AMG einerseits und des SGB V andererseits.

Zwar verwenden die Regelungen in § 35b Abs. 1 SGB V den Begriff des Risikos bzw. des Schadens nicht ausdrücklich. Das Risikopotenzial ist aber stets in den Begriff des medizinischen Nutzens als Abwägungskategorie von Vorteils- und Schadenspotenzialen

mit hineinzudenken (Francke/Hart, MedR 2008, 18). Dem entspricht, dass nach dem Wortlaut des § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V die vergleichende Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln auch unter der Fragestellung der Verringerung von Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Nebenwirkungen sind definiert als die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen (§ 4 Abs. 13 Satz 1 AMG). Daraus wird deutlich, dass in die Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln nach § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V auch Schadengesichtspunkte eingestellt werden können. Dieses Auslegungsergebnis wird durch die unterschiedlichen gesetzlichen Zweckrichtungen des AMG und des SGB V gestützt.

Das europäische wie nationale Arzneimittelrecht (im Folgenden: Arzneimittelrecht) einerseits und die Vorschriften des SGB V andererseits dienen nicht denselben Zwecken und machen demgemäß die Zulassung von Arzneimitteln zum Verkehr und die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln zu Lasten der GKV von verschiedenen Voraussetzungen abhängig. Die Vorschriften des SGB V sind auf die Gewährleistung einer therapeutischen und wirtschaftlich möglichst effizienten Verordnung von Arzneimitteln gerichtet. Das Arzneimittelrecht verfolgt dagegen den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr zu sorgen, insbesondere für deren Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (vgl. BVerfG, NJW 1997, 3085; BSG, Urteil vom 22.07.2004, B 3 KR 21/03 R; Francke VSSR 4/2002, S.299, 300)

Während so das Vertragsarztrecht gewissermaßen positiv auf die Gewährleistung einer dem Zweck der vertragsärztlichen Versorgung entsprechenden effektiven und effizienten Verschreibung von Arzneimitteln zielt, richtet sich das Arzneimittelgesetz gewissermaßen negativ abwehrend auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln (BVerwGE 58, 167, 174). Diese gegenüber der Zweckrichtung des Vertragsarztrechts deutlich abgeschwächte Zweckrichtung des Arzneimittelgesetzes kommt klar in den Vorschriften zum Ausdruck, die zur Gewährleistung der Sicherheit im Arzneimittelverkehr die Anforderungen regeln, die an die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu stellen sind (BVerwGE 58, 167, 174).

Das maßgebliche Leitkriterium der Prüfung nach den arzneimittelrechtlichen Zulassungsvoraussetzungen sowohl nach europäischem als auch nach deutschem Arzneimittelrecht (AMG) ist somit die Arzneimittelsicherheit, die in den Dimensionen der pharmazeutischen Qualität, der (therapeutischen) Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit geprüft wird (vgl. Ziff. 13 der Präambel der Verordnung 726/2004/EG sowie § 1 AMG). Das SGB V bestimmt jedoch mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 Abs.1 SGB V,

insbesondere mit den Leistungskriterien der therapeutischen Zweckmäßigkeit resp. Nutzen und dem Wirtschaftlichkeitsgebot im engeren Sinne einen Maßstab, der in der arzneimittelrechtlichen Zulassung keine Beachtung findet.

Bezieht man die unterschiedlichen Zwecksetzungen des AMG und des SGB V in die Auslegung der §§ 2 Abs. 1 Satz 3, 12 Abs. 1, 35b Abs. 1 i. V. m. 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V mit ein, wird deutlich, dass die Begriffe „therapeutische Wirksamkeit“, „Unbedenklichkeit“ und „Qualität“ (§ 1 AMG) einerseits und „therapeutischer Nutzen“ (§§ 12 i. V. m. 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V) andererseits nicht deckungsgleich sind. Dies belässt Raum für eine eigene Prüfung. [1]

Für die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV können daher über die Wirksamkeit des einzelnen Arzneimittels hinaus die therapeutische Wirksamkeit bzw. der therapeutische Nutzen und die Effizienz des zugelassenen Mittels in Relation zu anderen verfügbaren Mitteln und Möglichkeiten bewertet werden. Diese relative Nutzenbetrachtung aus therapeutischer Sicht wird im Rahmen einer Zulassung nicht geprüft (Francke VSSR 4/2002, S. 299, 301).

Zwar sind die Zulassungsbehörden nach europäischem wie nationalem Arzneimittelrecht befugt, das Nutzen-Risikoverhältnis von Arzneimitteln vergleichend zu bewerten. Indes unterscheidet sich die nach dem Arzneimittelrecht vorzunehmende vergleichende Nutzen-Risiko-Bewertung in zwei wesentlichen Gesichtspunkten von der Nutzen-Schaden-Bewertung nach den Kriterien des § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V, zum einen im Hinblick auf die tatbestandlichen Prüfkriterien, nach der die jeweilige Prüfung zu erfolgen hat, zum anderen im Hinblick auf die gesetzliche Zweckrichtung.

Die Begriffe Nutzen-Risiko-Verhältnis nach dem Arzneimittelrecht (§ 4 Abs. 28 AMG) und Nutzen-Schaden-Bewertung, abgeleitet aus den gesetzlichen Vorgaben des SGB V, sind inhaltlich nicht deckungsgleich. Mit dem Begriff des Nutzens im arzneimittelrechtlichen Sinne ist die therapeutische Wirksamkeit gemeint, also der zulassungsrechtliche Nachweis der positiven Wirkungen des Arzneimittels in Bezug auf die beantragte Indikation in RCTs (vgl. § 4 Abs. 28 AMG). Die Entscheidung über das Nutzen-Risiko-Verhältnis hängt demzufolge maßgeblich davon ab, inwieweit die Wirksamkeit im

---

[1] so ausdrücklich schon BVerfG, NJW 1992, 732, 736 zum Ausschluss unwirtschaftlicher Arzneimittel nach § 34 Abs. 3 S. 3 Alt.3 SGB V unter dem Gesichtspunkt des therapeutischen Nutzens: „Danach sind Arzneimittel dann unwirtschaftlich, wenn ihr therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist. Dieses Kriterium für den Ausschluss deckt sich nicht notwendig und in jedem Fall mit dem Grund zur Zulassungsversagung nach § 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG 1976. Danach darf die Zulassung versagt werden, wenn die therapeutische Wirksamkeit fehlt. Die Voraussetzungen der Zulassung und der Wirtschaftlichkeit sind hiernach weder wortgleich formuliert noch inhaltlich kongruent. Deshalb bleibt Raum für eine eigene Prüfung“;

Rahmen des Indikationsanspruchs nachgewiesen ist (OVG Berlin, Urteil vom 16.09.1999, Az.: 5 B 34.97, Seite 12, zitiert nach juris). Die therapeutische Wirksamkeit nach dem AMG betrifft die Wirkungen eines Arzneimittels in Bezug auf eine medizinische Indikation. Die arzneimittelrechtliche Prüfung lässt es zu, dass die medizinischen Wirkungen an dem Patienten, worauf es sozialrechtlich ankommt, relativ weitgehend zurückgestellt werden können [als Beispiel: Beeinflussung von Surrogatparametern statt klinisch relevanter Endpunkte wie z.B. Mortalität; vgl. Francke/Hart, SGB 2003, 653, (660)].

Für eine Arzneimittelprüfung kann es demgemäß etwa beispielsweise ausreichen, dass die Wirksamkeit einer Blutdrucksenkung nachgewiesen ist. Dass daraus ein sozialrechtlich relevanter Krankenbehandlungserfolg für den Patienten, in Form der Beeinflussung klinisch relevanter Nutzensgesichtspunkte i.S.d. § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V, folgt, und dass damit ein medizinischer Standard erreicht ist, ist mit dieser Prüfung nicht schon belegt.

Außerdem: Während die Arzneimittelsicherheit das maßgebliche Leitkriterium der arzneimittelrechtlichen Nutzen-Risiko-Bewertung darstellt, steht bei der Nutzen-(Schaden)-Bewertung nach den Vorgaben des § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V die Fragestellung nach dem systematischen Einsatz des zweckmäßigsten Arzneimittels im Vordergrund; letzteres kann die auf die Kriterien Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit ausgerichtete individuelle Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz nicht gewährleisten; dazu bedarf es einer systematisch vergleichenden Nutzen-Bewertung (vgl. BT-Drucks. 14/1245, S. 75).

Zusammengenommen folgt daraus, dass der G-BA zwar an die Entscheidung der Zulassungsbehörden gebunden ist, andererseits aber auch befugt ist, im Rahmen des ihm gesetzlich eingeräumten, von dem Entscheidungsprogramm der Zulassungsbehörden abweichenden Bewertungs- und Gestaltungsspielraums Arzneimittel auch unter dem Gesichtspunkt des Auftretens von schädlichen Wirkungen vergleichend zu bewerten. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA, ausgehend von den in § 23 Abs. 2 VerfO, 4. Kapitel festgelegten Maßstäben zur Feststellung von therapeutischen Verbesserungen von Arzneimitteln unter dem Gesichtspunkt der Verringerung von Nebenwirkungen, auf der Grundlage des Bewertungsergebnisses des IQWiG die Substanzgruppe der Glitazone darauf hin untersucht, ob unter der Anwendung dieser Arzneimittel im Vergleich zu den im Abschlussbericht untersuchten Komparatoren - bezogen auf den gemeinsamen Vergleichsbezugspunkt „Therapie des Diabetes Mellitus“ - in einem therapeutisch relevanten Ausmaß häufiger Nebenwirkungen oder vom Schweregrad her schädlichere Nebenwirkungen auftreten.

## Beschluss:

keine Änderung

## 2. Einwand

Die zugrunde liegende Nutzenbewertung durch das IQWiG ist inkomplett, da eine ausreichende Würdigung der Aussagen der Fachgesellschaft und der Hersteller nicht stattfand und nur einen Bruchteil der gesamten verfügbaren Evidenz höchster Klasse berücksichtigt.

## Bewertung:

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität hin überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Die Inhalte und Aussagen des IQWiG Abschlussberichtes sind schlüssig und nachvollziehbar.

Nicht berücksichtigte Studien werden vom Stellungnehmer nicht angeführt.

## Beschluss:

keine Änderung

### 3. Einwand

Der vom G-BA angeführte „Vergleich mit Therapiealternativen“ kann nicht wissenschaftlich valide getroffen werden, da alternative Medikamente – mit Ausnahme der Glinide – bislang keiner Nutzenbewertung unterzogen wurden. Ein Vergleich zu anderen alternativen Therapien des Diabetes mellitus Typ 2 kann somit anhand der dem G-BA vorliegenden – aufgrund unnötig strenger Auslegung der Zulassungskriterien eingeschränkten – IQWiG-Nutzenbewertung nicht vorgenommen werden. Die Nutzung dieser einseitigen Bewertung verstößt gegen das Gleichbehandlungsprinzip, da alternative medikamentöse Therapien – wenn überhaupt – methodisch anders und weniger stringent als die Glitazone bewertet wurden.

#### Bewertung:

Das IQWiG hat im Auftrag des GBA eine Nutzenbewertung für Pioglitazon und Rosiglitazon mit dem Ziel einer vergleichenden Nutzenbewertung der Glitazone vs. Placebo sowie vs. einer anderen blutzuckersenkenden, medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlung durchgeführt.

*„Die zu prüfende Intervention stellt jeweils das Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon) dar. Als Vergleichsbehandlung gilt jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nicht medikamentös, sowie eine Placebogabe.<sup>1</sup>“*

Diese Vorgehensweise entspricht den Vorgaben nach § 35b Satz 3 SGB V; „die Bewertung erfolgt durch den Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen [...]“

Gerade die Bewertung von Arzneimitteln auf der Grundlage von direkt vergleichenden Studien ermöglicht Schlussfolgerungen über das therapeutische Verhältnis der verglichenen Arzneimittel untereinander, ohne dass zuvor die Arzneimittel separat im Hinblick auf ihren therapeutischen Nutzen untersucht werden müssen (vgl. zu diesem Gesichtspunkt auch BT-Drs. 16/194, Seite 8).

Der Abschlussbericht zu den Glitazonen ist, wie im Einwand 2 bereits dargestellt, schlüssig und nachvollziehbar.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 4. Einwand

In der Beschlussbegründung des G-BA ist für die Abwägung von Nutzen und Schaden sowohl für die Glitazone selbst, als auch für den Vergleich mit verfügbaren Behandlungsalternativen, kein wissenschaftlich begründbares Maß beschrieben worden. Die Entscheidung für einen Verordnungsausschluss erscheint daher willkürlich.

#### Bewertung:

Ausgehend von dem Regelungszweck des § 23 Abs. 2 VerfO, 4. Kapitel hat der G-BA auf der Grundlage des Bewertungsergebnisses des IQWiG die Substanzgruppe der Glitazone unter dem Gesichtspunkt bewertet, ob unter der Anwendung dieser Arzneimittel im Vergleich zu den im Abschlussbericht untersuchten Komparatoren - bezogen auf den gemeinsamen Vergleichsbezugspunkt „Therapie des Diabetes Mellitus“ - in einem therapeutisch relevanten Ausmaß häufiger Nebenwirkungen oder vom Schweregrad her schädlichere Nebenwirkungen auftreten. Bei der nach diesen Grundsätzen vorgenommenen bilanzierenden Bewertung des Nutzen-Schadenpotentials der verglichenen Arzneimittel sind insbesondere folgende unter der Anwendung von Glitazonen auftretenden Nebenwirkungen ins Gewicht gefallen:

Unter der Behandlung mit Glitazonen zeigt sich das als Klasseneffekt der Glitazone anzusehende Schadenspotenzial der erhöhten Frakturrate. Dieses Risiko einer erhöhten Frakturrate ist in randomisiert-kontrollierten Studien im Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika nachgewiesen und bedeutet sowohl für den einzelnen Patienten als auch in der systematischen Krankenversorgung in der GKV ein erhebliches Schadenspotential, da Frakturen insbesondere bei den hier betroffenen älteren Patienten in aller Regel mit einem hohen Verlust an Lebensqualität sowie der Gefahr von schwerwiegenden Folgeerkrankungen begleitet sind. Darüber hinaus zeigt sich für beide Glitazone auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer schwerwiegenden Herzinsuffizienz, das ebenfalls unter einer Behandlung mit anderen verfügbaren oralen Antidiabetika nicht belegt ist.

Bei den Glitazonen hat die Nutzenbewertung des IQWiG unter besonderer Berücksichtigung der Bestimmung des Nutzens im SGB V deshalb ergeben, dass die Glitazone ein ausgeprägtes Schadenspotenzial aufweisen, das bei den im Abschlussbericht untersuchten Komparatoren in dieser Ausprägung nicht auftritt.

---

<sup>1</sup> Berichtsplan; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Stand 24.10.2007

Der G-BA ist daher bei seiner Bewertung der Ergebnisse des IQWiG-Berichts zu dem Ergebnis gekommen, dass die Glitazone in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zweckmäßiger durch andere Arzneimittel ersetzt werden können, die ein geringeres Schadenspotenzial als die Glitazone aufweisen.

**Beschluss:**

keine Änderung

**5. Einwand**

Bei der Abwägung von Nutzen und Schaden der Glitazone wird der Nutzen seltenerer auftretender Hypoglykämien unter dieser Therapie unterschätzt.

**Bewertung:**

Hypoglykämien sind zwar als patientenrelevante Endpunkte anzusehen und sollten bei der Behandlung des Diabetes mellitus nach Möglichkeit vermieden werden. Wesentliche Einflussfaktoren für eine Hypoglykämie sind jedoch auch die individuelle Blutzuckereinstellung des Patienten (insbesondere die Zielwerte) und eine regelmäßige Patientenschulung mit Kooperation des Patienten, auf die zur Vermeidung der Hypoglykämie vorrangig der Fokus liegen muss.

Dem verminderten Risiko des Auftretens von Hypoglykämien unter Glitazonen vor allem gegenüber Sulfonylharnstoffen stehen Schadensaspekte der Glitazone in Bezug auf ein vermehrtes Auftreten von Herzinsuffizienzen, Ödemen, erhöhte Frakturnraten sowie eine Zunahme des Körpergewichts. Diese Nutzen - und Schadensaspekte wurden im IQWiG-Bericht festgestellt und vom Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner Entscheidung berücksichtigt.

**Beschluss:**

keine Änderung

## 6. Einwand

Bei allen Arzneimitteln, die Glitazone (Rosiglitazon oder Pioglitazon, entweder als einzigen arzneilichen Wirkstoff, oder in Kombination mit Metformin bzw. Glimepirid) enthalten, handelt es sich um zentral durchgeführte Zulassungsverfahren im Zuständigkeitsbereich der europäischen Arzneimittelagentur EMEA (European Medicines Agency).

Der IQWiG-Abschlussbericht<sup>2</sup> zu den Glitazonen kommt zu dem Ergebnis, dass es Belege und Hinweise für schädliche Wirkungen bei der Behandlung mit Glitazonen gibt. Es finden sich darin Belege für das Auftreten von Herzinsuffizienz, Ödemen, Frakturen bei Frauen, Zunahme des Körpergewichts und kardialer (schwerwiegender) Ereignisse.

Aus einer Bewertung der Belege und Hinweise für Vorteile und Schäden einer Glitazon-Therapie folgert der Gemeinsamen Bundesausschuss, dass bei der Therapie mit Glitazonen – verglichen mit anderen oralen Antidiabetika – in einem therapeutisch relevanten Ausmaß für die Therapie mit Glitazonen ein überwiegendes Ausmaß an schädlichen Wirkungen besteht und die Glitazone aufgrund ihres Schadenspotential therapeutisch unterlegen und daher unzweckmäßig sind.

Diese Schlussfolgerung ist medizinisch-wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Sie steht zudem im Widerspruch zu den Entscheidungen der EMEA. Alle vom IQWiG verwendeten Daten sind der zuständigen Zulassungsbehörde bekannt und werden und wurden bei der Zulassung und deren Verlängerung im Oktober 2007 umfänglich bewertet und berücksichtigt. Aktuell im Mai 2009 wurde einer Empfehlung der EMEA zur Änderung der Fachinformation von Avandia in Bezug auf die Langzeitanwendung von Rosiglitazon durch eine Entscheidung der EU Kommission zugestimmt und damit erneut das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt (siehe hierzu auch Kapitel 10 (Anhang), Darstellung der Zulassungsentscheidungen zu Rosiglitazon).

Die als Schadenspotential vom IQWiG definierten Punkte sind zudem Inhalt der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen der Glitazone.

**Der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP der EMEA hat das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis der Glitazone im Allgemeinen und das von Rosiglitazon im Besonderen auch im Zeitraum nach der Erteilung der Zulassung in Kenntnis aller neueren Daten bestätigt. An diese Entscheidung ist der G-BA vollumfänglich gebunden.**

---

<sup>2</sup> IQWiG-Bericht Nr. 40: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, 2008, [http://www.IQWiG.de/download/A0505A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](http://www.IQWiG.de/download/A0505A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), Zugriff am 14.07.2009

## Bewertung:

Wie bereits in der Bewertung zu Einwand 1 ausgeführt, ist der G-BA befugt, im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln diese auch unter dem Gesichtspunkt ihres Nutzen-Schaden-Verhältnisses vergleichend zu bewerten. Er kann dabei vor dem Hintergrund vom Arzneimittelrecht abweichender Bewertungs- und Entscheidungsgrundlagen zu dem Ergebnis gelangen, dass – ausgehend von der die Nutzenbewertung eines Arzneimittels prägenden Fragestellung nach dem systematischen Einsatz des zweckmäßigsten Arzneimittels – ein Arzneimittel oder eine Arzneimittelgruppe wegen eines im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ungünstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses in ihrer Verordnungsfähigkeit einzuschränken ist.

## Beschluss:

keine Änderung

## 7. Einwand

Die als Schadenspotential vom IQWiG definierten Punkte sind Inhalt der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen von Rosiglitazon und Pioglitazon. Die Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen wurden seit der Markteinführung aufgrund weiterer **vergleichender** Studienergebnisse und Erkenntnisse vom wissenschaftlichen Ausschuss (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in Kooperation mit den Hersteller vorgenommen (Tabelle 1)<sup>3</sup>. Darüber hinaus wurde vom CHMP nach Prüfung aller Post-Marketing-Daten seit Markteinführung die Verlängerung der Zulassung für die Glitazone in der routinemäßigen Überprüfung empfohlen. Die Europäische Kommission ist der Empfehlung des CHMPs gefolgt und hat im Anschluss die Verlängerung der Zulassung erteilt (Tabelle 2).<sup>4</sup> Die zuständige Zulassungsbehörde hat ihre Entscheidung damit auf der aktuellen verfügbaren Evidenz zu den Glitazonen getroffen (siehe hierzu auch Kapitel 10, Anhang).

Auch unter besonderer Berücksichtigung der Diskussion zur kardiovaskulären Sicherheit hat der CHMP im Oktober 2007 die bereits im Zulassungsverfahren ausgesprochene positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Glitazone ausdrücklich bestätigt.<sup>5</sup>

<sup>3</sup> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/104300en8a.pdf>, Zugriff am 14.07.2009  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/H-268-en8b.pdf>, Zugriff am 14.07.2009

<sup>4</sup> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/H-268-en8b.pdf>, Zugriff am 14.07.2009  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avandamet/H-522-en.pdf>, Zugriff am 14.07.2009

<sup>5</sup> <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/48427707en.pdf>, Zugriff am 14.07.2009

Die Zulassungsbehörden ziehen im Übrigen – anders als die G-BA Begründung suggeriert – bei ihren Entscheidungen systematisch die Nutzen-Risiko-Verhältnisse alternativer Therapien in Betracht. In der vom CHMP herausgegebenen Guideline, die Empfehlungen für die klinischen Entwicklungen von neuen Substanzen zur Behandlung des Diabetes Mellitus enthält, (CPMP/EWP/1080/0; Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Diabetes mellitus) und deren Erfüllung beim Zulassungsverfahren intensiv geprüft wird, wird explizit gefordert:

„2.3.33 *Therapeutic confirmatory studies.*

*Parallel-group, randomised, double-blind, placebo and comparator controlled studies are necessary... The therapeutic confirmatory trials should normally aim at demonstrating ... (ii) the non-inferiority of the new agent to an active comparator, the efficacy of which has previously been clearly established in well-designed trials.*”

Ein weiterer Beleg hierfür ist, dass die größeren Outcome-Studien der Glitazone (z.B. PROACTIVE, ADOPT und RECORD) von den Zulassungsbehörden als Auflage bei der Erteilung einer Zulassung gefordert und von den betroffenen Unternehmen anschließend durchgeführt wurden. Alle diese Studien wurden mit der EMEA vor der Durchführung abgestimmt und vergleichen Glitazone mit Alternativen im Bereich der oralen Antidiabetika.

Parallel zu den Entscheidungen der EMEA hat die amerikanische FDA nach einer dort ebenfalls durchgeführten, neuen Nutzen-Risiko-Bewertung eine ähnliche Entscheidung getroffen und kommt zum Schluss: „*At this time, FDA has concluded that there isn't enough evidence to indicate that the risks of heart attacks or death are different between Avandia and some other oral type 2 diabetes treatments*“<sup>6,7</sup>.

#### Bewertung:

Wie bereits in der Bewertung zu Einwand 1 ausgeführt, ist der G-BA befugt, im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln diese auch unter dem Gesichtspunkt ihres Nutzen-Schaden-Verhältnisses vergleichend zu bewerten. Er kann dabei vor dem Hintergrund vom Arzneimittelrecht abweichender Bewertungs- und Entscheidungsgrundlagen zu dem Ergebnis gelangen, dass – ausgehend von der die Nutzenbewertung eines Arzneimittels prägenden Fragestellung nach dem systematischen Einsatz des zweckmäßigsten Arzneimittels – ein Arzneimittel oder eine Arzneimittelgruppe wegen eines im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ungünstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses in ihrer Verordnungsfähigkeit einzuschränken ist.

---

<sup>6</sup> <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109026.htm>,  
Zugriff am 14.07.2009

<sup>7</sup> <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109026.htm>,  
Zugriff am 14.07.2009

## Beschluss:

keine Änderung

## 8. Einwand

### Zusammenfassung

Die vorangegangene Darstellung belegt, dass die EMEA bzw. der CHMP in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Bewertung auf die aktuelle Evidenz zu den Glitazonen zurückgegriffen hat. Der CHMP ist dabei – auch im Hinblick auf die jüngsten Diskussionen zu Risiken der Glitazone – nicht zu einer negativen Nutzen-Risiko-Abwägung gelangt und hat die Zulassung eingeschränkt oder gar entzogen, sondern hat gegenteilig dazu sogar jüngst eine Verlängerung der Zulassung von Avandamet (Kombinationspräparat von Rosiglitazon mit Metformin) im Oktober 2008 ausgesprochen.<sup>8</sup> Dies stellt damit sogar eine positive Entscheidung der EU-Kommission dar.

Das Aussprechen eines Verordnungsausschlusses aufgrund einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung der Glitazone stünde im klaren Widerspruch zur der Zulassungsentscheidung der Europäischen Kommission. Mit der Abwägung von Nutzen und Schaden der Glitazone überschreitet der G-BA aus Sicht von GSK seine ihm gegebene Kompetenz, da eine Nutzen-Risiko-Bewertung nach deutscher und europäischer Rechtsprechung von den Zulassungsbehörden, bzw. auf Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel CHMP von der Europäischen Kommission vorgenommen wird. Wir verweisen hierzu auf das als Anlage dieser Stellungnahme beigefügte juristische Gutachten.

### Bewertung:

Wie in den vorherigen Einwänden ausgeführt, unterliegt die Bewertung des Nutzens und des Schadens eines Arzneimittels durch den GBA einer von der Zulassungsbehörde abweichenden gesetzlichen Grundlage und Zweckbestimmung.

Der G-BA und auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) müssen bei der vergleichenden Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels immer auch die Evidenz für Schadenspotenziale des Arzneimittels berücksichtigen und bewerten. Die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das IQWiG und

---

<sup>8</sup> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avandamet/H-522-8en.pdf>; Zugriff am 14.07.2009

den G-BA ist eine bilanzierende Bewertung der Evidenz zu Vorteils- und Schadenpotenzialen eines Arzneimittels. Der Gesetzgeber hat an mehreren Stellen des SGB V deutlich gemacht, dass der G-BA befugt ist, in die vergleichende Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln die vorliegende Evidenz zu Schadenpotenzialen einzustellen (vgl. §§ 35 Abs. 1b Satz 3 und 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V).

Die individuelle Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz mit den Prüfkriterien Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit kann die sozialgesetzliche Nutzenbewertung im Sinne einer mit den verfügbaren Therapiealternativen vergleichenden Bewertung des systematischen Einsatzes des zweckmäßigsten Arzneimittels nicht gewährleisten oder ersetzen.

Im Gegensatz zur Prüfung eines Arzneimittels nach dem Arzneimittelgesetz fordert der Gesetzgeber im SGB V nämlich explizit, den Nutzen eines Arzneimittels insbesondere nach patientenrelevanten Kriterien wie Verlängerung der Lebensdauer, Verkürzung der Krankheitsdauer und Verringerung von Nebenwirkungen zu bewerten.

Speziell bei den Glitazonen hat die Nutzenbewertung des IQWiG unter besonderer Berücksichtigung der Bestimmung des Nutzens im SGB V ergeben, dass die Glitazone ein ausgeprägtes Schadenspotenzial aufweisen, das bei den im Abschlussbericht untersuchten Komparatoren in dieser Ausprägung nicht auftritt.

Beschluss:

keine Änderung

### **Aufnahme der Glitazone in den nationalen Leitlinien zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes**

#### 9. Einwand

Für Deutschland gültige evidenzbasierte Leitlinien bewerten die Therapiealternativen zu Glitazonen nicht als zweckmäßiger.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) hat im Oktober 2008 ihre evidenzbasierte Leitlinie in einer aktualisierten Form veröffentlicht.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Oktober 2008, S. 42

Die DDG positioniert dabei die Glitazone in der Diabetestherapie als gleichwertige orale Alternative zu Sulfonylharnstoffen, Sulfonylharnstoffanaloga, DPP-IV-Inhibitoren, Acarbose und Exenatide. Dies gilt sowohl für die Kombinationstherapie mit Metformin als auch für die Monotherapie bei Metforminkontraindikation oder –unverträglichkeit.

Auch die Behandlung mit Glitazonen stellt daher eine anerkannte Therapie nach aktuellem Stand der medizinischen Wissenschaft dar. In der aktualisierten Leitlinie wurde insbesondere auch neuere Evidenz aufgenommen, unter anderem wurde hier die Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien im Zusammenhang mit den Erkenntnissen der Studien ACCORD und ADVANCE bei der antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes aufgenommen.

**In der aktualisierten Leitlinie bewertet die Fachgesellschaft DDG keine der verfügbaren Therapiealternativen in der Second-Line-Therapie als „zweckmäßiger“.**

[...]

Der Bewertung von Glitazonen durch die DDG in der Kombinationstherapie mit Metformin nach nicht ausreichender Monotherapie folgt im Wesentlichen auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) in der aktuellen Veröffentlichung von März 2009.<sup>10</sup> Die AKdÄ sieht im Unterschied zur DDG als Monotherapie der 2. Wahl – bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit für Metformin – Sulfonylharnstoffe vor Alpha-Glukosidase-Hemmern, Gliniden, Glitazonen oder Insulin. Darüber hinaus gibt die AKdÄ auch den Hinweis, dass Glitazone mit Sulfonylharnstoffen kombiniert werden können, was letztlich der zugelassenen Indikation „Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation“ entspricht.

Insbesondere für die zugelassene Indikation der Glitazone in der Zweifach-Therapie in Kombination mit Metformin geben die für Deutschland relevanten Fachgesellschaften in ihren Bewertungen eindeutig keinem anderen oralen Antidiabetikum oder Exenatide einen Vorzug vor den Glitazonen. Gerade in diesem Therapiesegment würde der Verordnungsausschluss der Glitazone

- den Bewertungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften widersprechen und
- zu einer Verarmung der verfügbaren Therapieoptionen führen.

---

<sup>10</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 36, Sonderheft 1, 2009

## Bewertung:

Die Empfehlungen zum Einsatz von Glitazonen in der vom Stellungnehmer angegebenen Leitlinie der DDG und in der Therapieempfehlung der AkdÄ basieren in erster Linie auf dem Zulassungsstatus. Eine auf RCTs basierte Darstellung des Einsatzes von Glitazonen unter Berücksichtigung des Nutzens und des Schadens in einem Therapiealgorithmus findet nicht statt. Im Übrigen ist zu berücksichtigen, dass grundsätzlich nicht Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften den Umfang der Leistungsansprüche der Versicherten der GKV bestimmen. Das Leistungsrecht ist vielmehr insbesondere von den Vorgaben des § 2 Abs. 1 Satz 1 und 3, § 12 SGB V geprägt, wonach Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechen müssen. (BSG, Urteil vom 30.06.2009, Az.: B 1 KR 5/09 R, Rn.47, zitiert nach [www.bsg.bund.de](http://www.bsg.bund.de))

Der Stellungnehmer verweist auf die ACCORD<sup>11</sup> und ADVANCE<sup>12</sup> Studie zur Darstellung der Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien bei der antihyperglykämischen Therapie.

Bei der ACCORD und der ADVANCE Studie handelt es sich um RCTs, in denen eine auf den HbA1c-Wert bezogene Standardtherapie (HbA1c 7,5% bzw. 7,3%) mit einer intensivierten Therapie (HbA1c 6,4% bzw. 6,5%) verglichen wurde. Unter der intensivierten Therapie traten jeweils mehr Hypoglykämien auf als unter der Standardtherapie.

Zur Erreichung des HbA1c-Zielwertes wurden verschiedene medikamentöse Therapieregime eingesetzt. Eine separate Darstellung der Erzielung patientenrelevanter Endpunkte innerhalb der eingesetzten Therapieregime erfolgte nicht. Deshalb kann unter Zugrundelegung dieser Studien keine Aussage hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien unter der Behandlung von Glitazonen getroffen werden.

## Beschluss:

keine Änderung

---

<sup>11</sup> Gerstein et al.; Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes; NEng J Med 358; 2008

<sup>12</sup> Patel et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008

## Kein Vorliegen zweckmäßigerer Therapieoptionen

### 10. Einwand

Der Beleg einer zweckmäßigeren alternativen Therapie im Rahmen der zugelassenen Indikation der Glitazone ist weder in der IQWiG-Nutzenbewertung noch in der Beschlussbegründung des G-BA auf wissenschaftlicher Grundlage vorhanden.

Wesentlicher Bestandteil der Begründung des geplanten Verordnungsausschlusses ist, dass Glitazone – nach Interpretation der Ergebnisse der zugrunde liegenden Nutzenbewertung durch das IQWiG<sup>13</sup> – im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen aufgrund ihres Schadenpotentials therapeutisch unterlegen seien und mit den verglichenen Therapiealternativen zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stünden. In der Beschlussbegründung des G-BA fehlt ein Verweis, welche Alternativen dies sein sollen und welche Evidenz als Grundlage hierzu herangezogen wurde.

[...]

Als vergleichbare Second-Line-Therapien zu den Glitazonen werden von der DDG und AkdÄ (ohne Priorisierung) genannt

- in der OAD-Monotherapie nach Versagen von Schulung, Ernährungs- und Bewegungstherapie bei gleichzeitiger Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen **Alpha-Glukosidase-Inhibitoren (Acarbose, Miglitol), Repaglinid, Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon, Glibornurid, Tolbutamid).**
- in der OAD-Kombinationstherapie (bzw. OAD/Exenatide-Kombinationstherapie) bei Patienten nach Versagen einer Metformin-Monotherapie definiert als HbA1c-Wert zwischen 6,5% und kleiner 7,5% die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen **Acarbose, DPP-IV-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin), Exenatide, Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon, Glibornurid, Tolbutamid), Sulfonylharnstoffanaloga (Repaglinid, Nateglinid)**<sup>14</sup>

<sup>13</sup> IQWiG-Bericht Nr. 40: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, 2008, [http://www.IQWiG.de/download/A0505A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](http://www.IQWiG.de/download/A0505A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), Zugriff am 14.07.2009

<sup>14</sup> Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Oktober 2008, S. 42, [http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Dm\\_Typ2\\_Update\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf), Zugriff am 14.07.2009

[...]

Eine „Übersicht zu IQWiG-Bewertungen und G-BA Beschlüssen in der OAD/Exenatide-Therapie“<sup>15;16;17;18</sup> zeigt dabei, welche Beleglage für die alternativen Therapien zur Verfügung steht und welche Beschlüsse der G-BA bereits ggf. für diese gefasst hat.

Eine vergleichbare Nutzenbewertung liegt derzeit lediglich für die Substanzklasse der Glinide vor.<sup>19</sup> Für diese Substanzklasse wurde kein Zusatznutzen oder Nutzen gefunden, so dass diese offenbar keine zweckmäßigere Alternative darstellen kann. [...]

Für die Sulfonylharnstoffe, Biguanide (Metformin)<sup>20</sup> und auch die Alpha-Glukosidase-Inhibitoren<sup>21</sup> wurde eine zunächst geplante Nutzenbewertung durch den G-BA zurückgezogen. Die Rücknahme der Bewertung der Sulfonylharnstoffe und Metformin wurde damit begründet,<sup>22</sup> dass „für die Sulfonylharnstoffe und Biguanide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (...) der Stellenwert der Substanzen und damit auch die Versorgungsrelevanz in den genannten Behandlungsfeldern hinlänglich bekannt ist.“ Eine wissenschaftliche Begründung der Entscheidung, insbesondere Evidenz, wird nicht angegeben.

[...]

Ein umfassender Vergleich von Glitazonen mit vorgenannten Therapiealternativen kann gerade in Bezug auf die Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses nicht erfolgt sein. Verglichen werden konnten bei der IQWiG-Nutzenbewertung der Glitazone lediglich solche Alternativen, für die direkte Vergleichsstudien mit Glitazonen vorlagen und

---

<sup>15</sup> Glitazone: IQWiG Abschlussbericht <http://www.IQWiG.de/index.139.html>  
Therapiehinweis des G-BA 2001 [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-407/2001\\_05\\_03\\_AMR4-Thiazolidindione.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-407/2001_05_03_AMR4-Thiazolidindione.pdf)

<sup>16</sup> Alpha-Glukosidase-Inhibitoren: Rücknahme des Auftrages an das IQWiG durch den G-BA vom 08.06.2009 <http://www.IQWiG.de/index.567.html>

<sup>17</sup> DPP-IV-Inhibitoren: Therapiehinweises vom 10.04.2008 zu Sitagliptin und vom 18.12.2008 zu Vildagliptin  
<http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/655/>  
<http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/746/>

<sup>18</sup> GLP-1-Antagonisten: Rapid report des IQWiG vom 17.09.2007 und Therapiehinweis vom 27.11.2008  
<http://www.IQWiG.de/index.563.html>  
<http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/>

<sup>19</sup> [http://www.IQWiG.de/download/A0505C\\_Abschlussbericht\\_Glinide\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](http://www.IQWiG.de/download/A0505C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), Zugriff am 14.07.2009

<sup>20</sup> <http://www.IQWiG.de/index.565.html>, Zugriff am 14.07.2009

<sup>21</sup> <http://www.IQWiG.de/index.567.html>, Zugriff am 14.07.2009

<sup>22</sup> [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-497/2007-12-20-AMR-Ruecknahme-IQWiG-Auftraege\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-497/2007-12-20-AMR-Ruecknahme-IQWiG-Auftraege_TrG.pdf), Zugriff am 14.07.2009

deren Studien nach der IQWiG-Methodik die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt haben. Dies betrifft die Substanzklassen der Biguanide (Metformin), Sulfonylharnstoffe, Glinide und DPP-IV-Inhibitoren. Studien dieser Substanzklassen, bei denen diese nicht mit Glitazonen verglichen wurden, wurden nicht systematisch bewertet. Daher ist für diese Substanzklassen das Nutzen-Schaden-Verhältnis nach den wissenschaftlichen Methoden der evidenzbasierten Medizin unklar und damit nicht mit dem der Glitazone vergleichbar.

#### Bewertung:

Der Stellungnehmer weist darauf hin, dass eine geplante Nutzenbewertung für Sulfonylharnstoffe und Biguanide (Auftrag an das IQWiG am 22.02.2005) vom G-BA zurückgezogen wurde. Die Rücknahme des Auftrages am 20.12.2007 bezüglich Sulfonylharnstoffen und Biguaniden erfolgte aufgrund einer Priorisierung der Aufträge. Dies wurde damit begründet, dass der Stellenwert der Substanzen und damit auch die Versorgungsrelevanz in den genannten Behandlungsfeldern hinlänglich bekannt ist.

Zu Sulfonylharnstoffen<sup>23</sup>, sowie dem Biguanid Metformin<sup>24;25</sup> liegen umfangreiche Daten vor.

Der Abschlussbericht des IQWiG zu den Glitazonen zeigt, dass die Therapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen als Standardtherapeutikum angesehen und vielfach als Komparator in den Studien gewählt wurde. Die Bewertung des Schadenpotentials der Glitazone fand in direktem Vergleich zu diesen Arzneimitteln statt.

Dem G-BA bleibt neben der Nutzenbewertung nach § 35b SGB V unbenommen darüber hinaus für definierte Arzneimittel(gruppen) derselben Indikation weitere Bewertungsinstrumente, wie z.B. Therapiehinweise nach § 92 Abs. 2 Satz 7 zu nutzen. Unter Berücksichtigung der dort formulierten Verordnungshinweise für die Auswahl eines Arzneimittels können diese Wirkstoffe als Therapiealternativen angesehen werden.

---

<sup>23</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compares with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:837-853

<sup>24</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:854-865

<sup>25</sup> Saenz A et al.; Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Review 2005; (3) : CD002966.

Mit der Nutzenbewertung nach § 35b SGB V für die Arzneimittelgruppe der Glinide und den Therapiehinweisen zu Exenatide und DPP 4-Inhibitoren steht auf Basis der evidenzbasierten Medizin erstelltes Informationsmaterial zur Bewertung von Therapiealternativen zur Verfügung.

In der Nutzenbewertung der Glinide konnte für die Glinide kein Nutzen und kein Schaden festgestellt werden. Repaglinid erhielt die Zulassung 1998 und Nateglinid 2001. Nach 10jähriger Marktverfügbarkeit liegen keine Langzeitstudien für patientenrelevante Endpunkte vor. Die Nutzenbewertung der Glinide ist Inhalt eines anderen Verfahrens.

Die in den Therapiehinweisen bewerteten Arzneimittel Exenatide und DPP 4 Inhibitoren erhielten ihre Zulassung erst 2007. Kontrollierte Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten liegen nicht vor, sodass das Nutzen-Schadensverhältnis aufgrund der mangelnden Datenlage bisher nicht abschließend bewertet werden kann.

Die Glitazone hingegen erhielten ihre Zulassung bereits 2000. Es liegen kontrollierte randomisierte Langzeitstudien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die ein erhebliches Schadenspotential aufzeigen.

Die vergleichenden Studien des IQWiG-Abschlussberichts zu den Glitazonen stellen den Nutzen / Zusatznutzen mit Therapiealternativen sowie das Schadenspotential dar. Der IQWiG-Abschlussbericht sowie die Therapiehinweise und die Nutzenbewertung zu den Therapiealternativen bieten eine fundierte Entscheidungsgrundlage.

**Beschluss:**

keine Änderung

## Ungeeignete Entscheidungsgrundlage IQWiG Nutzenbewertung – Nicht-Berücksichtigung der Stellungnahme zu Berichtsplan

### 11. Einwand

Die IQWiG Nutzenbewertung berücksichtigt wesentliche wissenschaftliche Erkenntnisse zu den Glitazonen nicht. Die Nutzenbewertung ist daher unvollständig und als (alleinige) Grundlage für die G-BA-Entscheidung ungeeignet.

Das IQWiG hat im Rahmen seiner Nutzenbewertung ausschließlich Studien berücksichtigt, in denen die Glitazone in ihrem zugelassenen Anwendungsbereich eingesetzt wurden. Durch diese verengte Auswahl konnten wesentliche Erkenntnisse zu den Glitazonen – insbesondere auch zur Sicherheit – nicht hinreichend berücksichtigt werden. Der Ausschluss wichtiger Studien allein aufgrund formaler Kriterien ist medizinisch-wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Er widerspricht zudem den Anforderungen einer evidenzbasierten vollständigen Nutzenbewertung und wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von verschiedenen Seiten, unter anderem von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, beanstandet.

Auch der G-BA berücksichtigt die seitens des IQWiG ausgeschlossenen wissenschaftlichen Studien in seiner Beschlussvorlage zum Verordnungs Ausschluss nicht, sondern geht von der Vollständigkeit der Erkenntnisse des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung der Glitazone aus. Dieses ist zu beanstanden, weil die G-BA Entscheidung somit auf Basis einer unvollständigen Nutzenbewertung getroffen wurde.

[...]

#### Bewertung:

Da die Zulassung eines Arzneimittels zugleich die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV beschreibt, ist es nicht zu beanstanden, wenn das IQWiG bei der Bewertung der untersuchten Arzneimittel auch prüft, ob die Arzneimittel in den Studien gemäß ihres Zulassungsstatus eingesetzt worden sind.

§ 35b Abs. 1 SGB V bezieht sich auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.

Der Stellungnehmer weist darauf hin, dass Ergebnisse aus Studien, die nicht zulassungskonform durchgeführt wurden, auf einen zulassungsgerechten Einsatz der Glitazone übertragbar wären. Dies gilt vor allem für „Glitazon-Monotherapiestudien“, in

denen eine Metformin-Unverträglichkeit oder –Kontraindikation bei den Probanden nicht vorlag.

Ein Beweis der Übertragbarkeit wird nicht angeführt.

Studien außerhalb der Zulassung wurden vom IQWiG überwiegend als „Studien mit unklarer Anwendbarkeit“ im Anhang I des Abschlussberichts dargestellt und lagen somit dem Gemeinsamen Bundesausschuss vor.

Der Stellungnehmer führt keine Studien auf, die im IQWiG Bericht nicht dargestellt wurden.

**Beschluss:**

keine Änderung

## Unterschätzung der Bedeutung von Hypoglykämien im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

### 12. Einwand

Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung der Glitazone bei der Betrachtung der Patienten-relevanten Nutzenfaktoren „Hypoglykämien“ und „Blutzuckersenkung im Zusammenhang mit Hypoglykämien“ Belege für einen Zusatznutzen gefunden. In seiner Abwägung von Nutzen und potenziellen Risiken der Glitazone unterschätzt der G-BA die Bedeutung von Hypoglykämien, die im Vergleich zu anderen Therapieoptionen unter Glitazonen seltener auftreten. Hierzu liegt mittlerweile umfassendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vor, das im Folgenden zusammengefasst dargestellt wird.

Die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein grundlegendes und entscheidendes Kriterium in der Therapie des Typ-2-Diabetes dar. Analysen der Outcome-Studien ACCORD<sup>26</sup> und VADT<sup>27</sup> liefern hierzu neue Erkenntnisse und unterstreichen die zunehmende Bedeutung der Hypoglykämie als Therapiekomplication bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

In ACCORD kam es in der intensivierten Gruppe, in der eine Senkung des HbA<sub>1c</sub> auf einen Wert < 6,0% angestrebt wurde, zu einer höheren Rate an Todesfällen als in der Gruppe mit Standardtherapie. Welche Ursachen maßgeblich für das erhöhte Mortalitätsrisiko in der intensivierten Gruppe waren, ist zurzeit noch unklar.

In beiden Studienarmen war aber für Studienteilnehmer mit schweren Hypoglykämien, im Vergleich zu Studienteilnehmern ohne schwere Hypoglykämien, eine erhöhte Mortalität zu verzeichnen<sup>28;29</sup>.

In der VADT-Studie zeigte sich ein vergleichbarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypoglykämien und kardiovaskulärer Mortalität. Das Vorliegen einer Hypoglykämie war mit einer statistisch signifikant erhöhten Hazard-Ratio von 4,042 ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und lag in der Studie deutlich höher als

---

<sup>26</sup> H. C. Gerstein et al., N. Engl. J. Med. 358, 2545 (2008)

<sup>27</sup> W. Duckworth et al., N. Engl. J. Med. 360, 129 (2009)

<sup>28</sup> Buse JB, Goff DC, Jr., Farmarez I-B., Gerstein HC, Byington RP, Miller M.E., Probstfield JL, Grimm RH, Jr., Simons-Morton DG: ACCORD Trial - Study Results - Webcast von der Präsentation auf dem ADA-Kongress 2008 am 10.06.2008. [article online], 2008.  
[http://www.diabetesconnect.org/StoreTemplate/Webcast\\_list.aspx?ses=952](http://www.diabetesconnect.org/StoreTemplate/Webcast_list.aspx?ses=952). Zugriff am 14.07.2009

<sup>29</sup> Skyler JA et al., Circulation, 2009;119:351-357

die Risikoerhöhung durch eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte (HR 3,116) oder das Lebensalter (HR 2,090).<sup>30</sup>

Ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mortalität und verminderten Blutzuckerspiegeln wird auch bei Patienten mit Myokardinfarkt gesehen<sup>31</sup>. In dieser Studie war eine erhöhte Mortalität im Gesamtkollektiv nicht nur für jeden Anstieg der mittleren Blutzuckerwerte pro 10mg/dl ab einem Wert von größer 120mg/dl zu sehen (Odds ratio, 1,8;  $P = 0.003$  für Blutzuckerwerte von 120mg/dl bis 130mg/dl), sondern auch bei Blutzuckerwerten von kleiner 71 mg/dl zu verzeichnen. Subgruppenanalysen von Patienten mit vorbestehendem Diabetes bestätigen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei niedrigen Blutzuckerspiegeln auch bei dieser Population.

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkten. Für das Gesamtkollektiv zeigte die Studie vergleichbare Sterblichkeitsraten von 4,7% für Patienten mit erhöhten Blutzuckerwerten (>199 mg/dl) im Vergleich zu 4,6% für Patienten mit niedrigen Blutzuckerspiegeln (<81 mg/dl). Patienten mit Diabetes zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes bei Blutzuckerwerten von kleiner 81 mg/dl eine höheres Mortalitäts- und Reinfarktrisiko (17,9% vs. 9,9%). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant<sup>32</sup>.

Die Bedeutung der Hypoglykämie als Therapiekomplication hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität stellt beim Typ-2-Diabetes einen therapierelevanten Entscheidungsparameter bei der Wahl der antidiabetischen Therapie dar.

Die Vermeidung von Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes stellt auch im Zusammenhang mit anderen Komorbiditäten einen wichtigen patientenrelevanten Faktor dar. Neue Daten zu älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigen einen engen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Hypoglykämien und der Risikoerhöhung für Demenz.<sup>33</sup> Das Risiko eine Demenz zu entwickeln steigt mit der Anzahl der stattgehabten Hypoglykämien und erhöht statistisch signifikant das Risiko einer Demenz im Vergleich zu Studienteilnehmern ohne Hypoglykämien. So lag die Hazard Ratio für 1 hypoglykämisches Ereignis bei 1,26, für 2 Ereignisse bei 1,80 und für 3 oder mehrere Ereignisse bei 1,94. Die Ergebnisse waren jeweils statistisch signifikant (1 Ereignis: HR,

---

<sup>30</sup> W. Duckworth et al., N. Engl. J. Med. 360, 129 (2009)

<sup>31</sup> Kosiborod M, et al. Circulation. 2008;117:1018-1027

<sup>32</sup> Pinto DS, et al. J Am Coll Cardiol. 2005;46:178-180

<sup>33</sup> Whitmer et al., JAMA, 301(15): 1565-1572

1.26; 95% KI, 1.10-1.49; 2 Ereignisse: HR, 1.80; 95% KI, 1.37-2.36; 3 oder mehrere Ereignisse HR, 1.94; 95% KI, 1.42-2.64).

[...]

#### Bewertung:

Die Betrachtung der Verringerung des Risikos von Hypoglykämien bei Glitazonen in Abwägung zu deren Schäden wurde vom G-BA auf Basis des IQWiG Abschlussberichts vorgenommen. Der Stellungnehmer führt im Folgenden Studien an, die nicht vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Diese Studien sollen nach Aussage des Stellungnehmers einen Zusammenhang zwischen der Senkung einer Hypoglykämierate und der Senkung patientenrelevanter Endpunkte wie der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität oder kardiovaskulärer Ereignisse sowie einer Risikoverminderung für Demenz belegen.

#### **Gerstein et al.; Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes; NEng J Med 358; 2008**

In der ACCORD-Studie wurden 10.251 Typ 2 Diabetiker randomisiert unterteilt in eine intensivierete Therapie Gruppe (HbA1c-Zielwert < 6,0%) und eine Standard-Therapie Gruppe (HbA1c-Zielwert < 7,0 – 7,9%). Bei dem primären Outcome handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität. Zum Erreichen der HbA1c-Zielwerte wurden unterschiedliche medikamentöse Therapieregime eingesetzt. Die Studie wurde aufgrund einer erhöhten Mortalitätsrate in der intensivierten Therapiegruppe [HR 1.22; p=0.04] nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3,5 Jahren abgebrochen. Bezüglich des Auftretens des primären kombinierten Endpunktes bestand bei Studienabbruch kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen. In der intensivierten Therapiegruppe traten im Vergleich zur Standardtherapiegruppe statistisch signifikant mehr Hypoglykämien auf.

Die Autoren stellen fest, dass die Studie nicht designed worden ist, um die einzelnen Komponenten einer intensivierten Therapie zu untersuchen. Es konnte keine Erklärung für die höhere Mortalitätsrate in der intensivierten Gruppe identifiziert werden.

Die ACCORD-Studie wurde vom IQWiG nicht in den Abschlussbericht einbezogen, da die Patienten nicht zu unterschiedlichen Medikamenten randomisiert wurden.

**Duckworth et al.; Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes; N Eng J Med 360, 2; 2009**

In der open-label VADT Studie (Veterans Affairs Diabetes Trial) wurden 1.791 Typ 2 Diabetiker eingeschlossen. Die Probanden wurden entweder für eine intensive Blutzucker-Einstellung (HbA1c Wert 6,9%) oder Standard-Therapie (HbA1c Wert 8,4 %) randomisiert. Zur Erreichung der HbA1c-Werte wurden verschiedene Antidiabetika-Kombinationen, und wenn notwendig Insulin eingesetzt. Der primäre Endpunkt ist die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses. Nach einer Beobachtungszeit von 5,6 Jahren gab es zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und kardiovaskulären Komplikationen keine signifikanten Unterschiede. Des Weiteren lagen keine Differenzen im Hinblick auf mikrovaskuläre Ereignisse (wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie) vor. Die Intensivtherapie führte jedoch häufiger zu Hypoglykämien.

In der vorliegenden Arbeit ist kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hypoglykämie und einer Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität ersichtlich.

Die VADT-Studie wurde vom IQWiG nicht in den Abschlussbericht einbezogen, da die Patienten nicht zu unterschiedlichen Medikamenten randomisiert wurden.

**Kosiborod M.; Glucometrics in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction - Defining the Optimal Outcomes-Based Measure of Risk; Circulation; 2008**

Bei der Studie von Kosiborod handelt es sich um eine retrospektive Sekundärdatenanalyse. Es wurden an Hand von ICD Codierungen 16.871 Patienten mit einem Myokardinfarkt identifiziert, bei denen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhauseinweisung eine Blutzuckerkontrolle durchgeführt wurde.

Es wurde mittels statistischen Modellierungen die Beziehung zwischen dem Blutzuckerspiegel und der Mortalitätsrate bei Krankenhausaufenthalt ermittelt. Mit steigendem Blutzuckerspiegel nimmt das Risiko im Krankenhaus zu versterben zu.

In der vorliegenden Arbeit ist die verwendete antidiabetische Medikation nicht ersichtlich. Des Weiteren werden keine Angaben bezüglich der vorherigen langfristigen Blutzuckereinstellung oder vorliegenden Ko-Morbiditäten getroffen.

Sekundärdatenanalysen entsprechen einem niederen Evidenzlevel und sind anfällig für Verzerrungen.

**Pinto et al.; U-Shaped Relationship of Blood Glucose with Adverse Outcomes Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; Journal of the American College of Cardiology; 2005**

Es handelt sich um einen Artikel, in dem Daten aus mehreren Studien dargestellt werden, in denen Patienten mit einem Herzinfarkt eingeschlossen waren. Angaben zu einer antidiabetischen Therapie liegen nicht vor.

**Withmer et al.; Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; JAMA, 301(15); 2009**

Es handelt sich um eine retrospektive Sekundärdatenanalyse in der 16.667 Typ 2 Diabetiker eingeschlossen waren. Die Identifizierung der Diagnosen Diabetes, Demenz und der Hypoglykämien erfolgt unter Verwendung der ICD Codierung. Es wurde das Demenzrisiko in Abhängigkeit des Auftretens von Hypoglykämien untersucht.

In der vorliegenden Arbeit ist die verwendete antidiabetische Medikation nicht ersichtlich. Sekundärdatenanalysen entsprechen einem niederen Evidenzlevel und sind anfällig für Verzerrungen.

Zusammenfassung

Grundsätzlich muss festgestellt werden, dass in keiner dieser Studien eine Intervention mit Glitazonen bzw. eine gezielte Datenauswertung für eine Glitazontherapie durchgeführt wurde.

In der ACCORD und der VADT-Studie wurden Behandlungsarme mit verschiedenen HbA1c-Zielwerten gegenübergestellt. Zur Erreichung dieser Zielwerte wurden unterschiedliche Therapieregime verwendet.

Bei den Arbeiten von Kosiborod et al. und Withmer et al. handelt es sich um nicht aussagekräftige Sekundärdatenanalysen. Eine Darstellung der antidiabetischen Medikation liegt nicht vor.

Bei der Arbeit von Pinto et al. handelt es sich um eine Übersichtsarbeit ohne Angaben zur Methodik. Auch in dieser Arbeit wurde keine Beschreibung der antidiabetischen Medikation vorgenommen.

Das IQWiG konnte in seinem Abschlussbericht für die Glitazone trotz Senkung der Hypoglykämieraten keine Belege für einen Zusatznutzen bezüglich der Reduktion der Mortalität oder makro- und mikrovaskulärer Folgekomplikationen feststellen. Der Stellungnehmer führt keine Studien an, die eine signifikante Reduktion dieser Endpunkte für die Glitazone belegen.

Ein Zusammenhang zwischen der Risikosenkung von Hypoglykämien und der Senkung der Mortalität sowie der kardiovaskulären Mortalität oder des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse und einer Risikoverminderung für Demenz unter einer Glitazontherapie ist nicht erkennbar.

#### Beschluss:

keine Änderung

### 13. Einwand

#### Zusammenfassung

[...]

In der aktualisierten Guideline des britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE)<sup>34</sup> werden Glitazone – in Bezug auf ihren Zusatznutzen seltenerer Hypoglykämien – als Alternative anstelle von Sulfonylharnstoffen als add-on zu Metformin empfohlen, wenn „die Person ein signifikantes Risiko für Hypoglykämien oder deren Konsequenzen hat (z.B. ältere Menschen, Menschen mit bestimmten Berufen [z.B. Arbeiten in Höhen oder mit schweren Maschinen] oder Menschen mit bestimmten sozialen Umständen [z.B. Alleinstehende]).“

[...]

#### Bewertung:

Bei der Guideline des britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE) handelt es sich um eine evidenzbasierte Leitlinie, basierend auf einer systematischen Literaturrecherche und einem formalen Konsensusprozess.

Die Datenbasis der Guideline des britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE) unterscheidet sich von der des IQWiG-Berichts. Darüber hinaus ist die Methodik der Erstellung von Leitlinien von der einer IQWiG-Nutzenbewertung zu unterscheiden. In der Guideline wurden Studien und Übersichtsarbeiten aufgenommen, die zum Teil nicht den Ein- und Ausschlusskriterien des IQWiG Abschlussberichtes entsprechen. Hierzu zählen Studien mit einer Dauer < 24 Wochen.

---

<sup>34</sup> <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf>, Zugriff am 14.07.2009

Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde mit dem Ziel durchgeführt, den Nutzen der Glitazone in der Langzeitanwendung zu testen. Deshalb wurde vom IQWiG als Einschlusskriterium eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festgelegt.

Des Weiteren sind in die Guideline Meta-Analysen und Studien eingeschlossen, in denen die Glitazone nicht zulassungskonform eingesetzt wurden.

Für die Beurteilung der Sachgerechtigkeit der Nutzenbewertung des IQWiG kommt es nicht darauf an, nach welcher Vorgehensweise die in Rede stehenden Arzneimittel in anderen Ländern bewertet worden sind und inwieweit die Ergebnisse dieser Bewertungen von dem Abschlussbericht des IQWiG abweichen. Entscheidend ist allein, ob die Vorgehensweise des IQWiG mit den gesetzlichen Maßstäben des SGB V in Einklang steht. Daran bestehen nach Einschätzung des G-BA keine Zweifel.

**Beschluss:**

keine Änderung

## **Neue, bisher unberücksichtigte Langzeitdaten zur Therapie mit Rosiglitazon**

### 14. Einwand

[...]

Neue Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Rosiglitazon aus der RECORD-Studie<sup>35</sup> (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) wurden Anfang Juni 2009 veröffentlicht.

Diese Daten lagen dem IQWiG bei der Bewertung der Glitazone noch nicht vor, liefern zusätzliche Langzeitdaten und stehen im Einklang mit der positiven Nutzen-Risiko-Bewertung des CHMP. Diese Studie ist zudem ein Beleg dafür, dass auch die Zulassungsbehörde Nutzen-Risiko-Bewertungen im Vergleich zu verfügbaren Therapiealternativen vornimmt und nicht lediglich isolierte Betrachtungen einzelner Wirkstoffe anstellt.

Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie werden in den folgenden Abschnitten zusammengefasst.

RECORD ist eine große, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie, die die langfristige Wirkung von Rosiglitazon auf kardiovaskuläre Endpunkte untersucht hat. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Rosiglitazon wurde RECORD als aktiv-kontrollierte, kardiovaskuläre Endpunktstudie in Kooperation mit der EMEA konzipiert.

Verglichen wurde eine Zweifach-Kombinationstherapie aus Rosiglitazon und Metformin oder Sulfonylharnstoff oder die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Sulfonylharnstoff. Somit wurde in der Nicht-Unterlegenheitsstudie gegen aktive Vergleichssubstanzen und nicht gegen Placebo getestet. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen oder kardiovaskulärer Tod. Insgesamt wurden 4.447 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen und über 5,5 Jahre verfolgt.

#### **Primärer Endpunkt**

Der primäre Endpunkt (non-inferiority) der Studie wurde erreicht. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich kardiovaskulärer Hospitalisierung und kardiovaskulären Todesfällen. In der Rosiglitazon-Gruppe traten

---

<sup>35</sup> Home PD et al., Lancet, published online June 5 2009, DOI:10.1016/S0140-6736(09)60953-3

321 Ereignisse auf, im Vergleich zu 323 Ereignisse in der Kontrollgruppe (jeweils 14,5%, HR=0,99, 95% KI: 0,85 bis 1,16). In dem primären Endpunkt war auch Herzinsuffizienz als mögliches Kriterium für eine kardiovaskuläre Hospitalisierung oder Tod eingeschlossen. Herzinsuffizienz stellt eine bekannte Kontraindikation für den Einsatz von Glitazonen dar.

### Weitere Ergebnisse

Herzinsuffizienz stellt eine bekannte Nebenwirkung einer Glitazontherapie dar und ist seit Markteinführung in der Fachinformation beschrieben. Die Rate von Herzinsuffizienz war in der Rosiglitazon-Gruppe signifikant höher (61 Fälle bzw. 2,7% vs. 29 Fälle bzw. 1,3%; HR=2,10, 95% KI: 1,35 bis 3,27) als in der Vergleichsgruppe. Trotz dieses Effektes wurden keine häufigeren, sondern sogar tendenziell weniger kardiovaskuläre Todesfälle und eine geringere Gesamtsterblichkeit in der Rosiglitazon-Gruppe beschrieben.

Die Auswertung der weiteren sekundären Endpunkte zeigt, jeweils nicht signifikant:

- Geringere Gesamtsterblichkeit in der Rosiglitazon-Gruppe:  
136 Fälle bzw. 6,1% in der Rosiglitazon-Gruppe vs. 157 Fälle bzw. 7,0% in der Kontrollgruppe, HR=0,86, 95% KI: 0,68 bis 1,08.
- Weniger kardiovaskuläre Todesfälle in der Rosiglitazon-Gruppe:  
60 Fälle bzw. 2,7% in der Rosiglitazon-Gruppe vs. 71 Fälle bzw. 3,2% in der Kontrollgruppe, HR=0,84, 95% KI: 0,59 bis 1,18.
- Weniger Fälle des kombinierten MACE-Endpunkts in der Rosiglitazon-Gruppe:  
(bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall) 154 Fälle bzw. 6,9% in der Rosiglitazon-Gruppe vs. 165 Fälle bzw. 7,4% in der Kontrollgruppe, HR=0,93, 95% KI: 0,74 bis 1,15.
- Mehr Herzinfarkte in der Rosiglitazon-Gruppe:  
64 Fälle bzw. 2,9% vs. in der Kontrollgruppe 56 bzw. 2,5%, HR=1,14, 95% KI: 0,80 bis 1,63.
- Weniger Schlaganfälle in der Rosiglitazon-Gruppe:  
46 Fälle bzw. 2,1% vs. in der Kontrollgruppe 63 Fälle bzw. 2,8%, HR=0,72, 95% KI: 0,49 bis 1,06.

Die Rate an Frakturen war in der Rosiglitazon-Gruppe signifikant erhöht. Frakturen wurden überwiegend bei Frauen an den oberen und distalen unteren Extremitäten gesehen. Die erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen ist bereits in der Fachinformation unter Punkt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die An-

wendung“ aufgeführt und stellt keine grundlegend neue Erkenntnis der RECORD-Studie dar.

#### Bewertung der kardiovaskulären Ergebnisse der RECORD-Studie

In RECORD zeigte sich keine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität im Vergleich zu gängigen oralen antidiabetischen Medikamenten wie Metformin oder Sulfonylharnstoff. Die durch die Metaanalyse von Nissen aufgeworfene Frage zur kardiovaskulären Sicherheit von Rosiglitazon wurde mit RECORD, einer prospektiven, kardiovaskulären Endpunktstudie beantwortet: Rosiglitazon zeigte hier ein vergleichbares kardiovaskuläres Profil wie Metformin plus Sulfonylharnstoff. Damit ist Rosiglitazon weiterhin eine wichtige Therapieoption für geeignete Patienten mit Typ-2-Diabetes.

[...]

#### Blutzuckereinstellung

In RECORD war die Blutzuckereinstellung in der Rosiglitazon-Gruppe gemessen am HbA1c-Wert statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Über einen Zeitraum von fünf Jahren waren bei Studienende die HbA1c-Werte in der Kombinationstherapie aus Rosiglitazon und Metformin wie auch in der Kombinationstherapie Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff der Vergleichsgruppe mit Metformin und Sulfonylharnstoff überlegen (für beide:  $p < 0.0001$ ).

Dieser Befund ist konsistent mit der überlegenen langfristigen Blutzuckereinstellung, die bereits in der ADOPT-Studie<sup>36</sup> gezeigt wurde. In ADOPT wurden 4360 Patienten mit Typ-2-Diabetes randomisiert doppelblind mit Rosiglitazon, Glibenclamid oder Metformin als Monotherapie behandelt und im Mittel über 4 Jahre beobachtet. Primärer Endpunkt war das Versagen der Monotherapie (Nüchternplasmaglukose  $> 180$  mg/dl, d.h. Notwendigkeit für eine Therapieerweiterung). Monotherapieversagen trat unter Glibenclamid oder Metformin bei 34% bzw. 21% der Patienten ein, jedoch nur bei 15% der Patienten, die mit Rosiglitazon behandelt wurden (signifikant vs. Metformin und Glibenclamid). Die bessere langfristige Blutzuckereinstellung spiegelt sich auch in einer signifikanten Überlegenheit von Rosiglitazon bezüglich HbA1c wider. Der mittlere HbA1c der Patienten konnte mit Rosiglitazon über 57 Monate unter 7% gehalten werden, während er unter Glibenclamid bereits nach 33 Monaten wieder über 7% anstieg, bzw. nach 45 Monaten unter Metformin.

---

<sup>36</sup> Kahn SE et al., N Engl J Med 2006; 355(23): 2427-2443

Die Daten zur langfristigen Blutzuckersenkungen aus der ADOPT-Studie werden im IQWiG-Abschlussbericht zu den Glitazonen im Fazit nicht aufgeführt, obwohl an anderer Stelle das Fehlen von Langzeitstudien für Rosiglitazon als „äußerst kritisch“ bewertet wird. Die Überlegenheit von Rosiglitazon bezüglich der langfristigen Blutzuckereinstellung im Vergleich zu Sulfonylharnstoff in der Monotherapie sollte in der endgültigen Entscheidung berücksichtigt werden.

[...]

Bewertung:

**Home et al.; Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial;The Lancet; June 2009**

Die RECORD Studie ist eine open-label durchgeführte Nicht-Unterlegenheitsstudie mit einem Äquivalenzbereich von 1,20.

Die Berechnung der Probandenzahl basierte auf der Annahme, dass in der aktiv kontrollierten Gruppe eine jährliche Ereignisrate von 11 % eintritt. Unter Zugrundelegung dieser Annahmen postulieren die Autoren, benötigt man zum Beweis der Hypothese der Nicht-Unterlegenheit 4.000 Probanden mit einer mittleren Beobachtungszeit von 6 Jahren zur Erzielung einer Power von 99 %. Von insgesamt 4.447 eingeschlossenen Patienten mit Typ-2-Diabetes trat nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,5 Jahren der kombinierte primäre Endpunkt in der aktiv kontrollierten Gruppe (n= 2.227) bei 323 Patienten im Vergleich zur Rosiglitazongruppe (n= 2.220) bei 321 Patienten ein. Bezüglich der Berechnung der notwendigen Probandenzahl sind die Autoren ursprünglich von einer höheren Ereignisrate ausgegangen, so dass die Studie eine geringere statistische Power besitzt als anfänglich vorgesehen. Dies führt vor allem zu einer Limitierung der statistischen Power hinsichtlich der Betrachtung der Einzelkomponenten des primären Endpunktes.

#### Bewertung der Ergebnisse der RECORD-Studie

Die RECORD-Studie bestätigt die Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichtes. Bezüglich der vom IQWiG untersuchten patientenrelevanten Endpunkte wie Mortalität, makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen konnte kein Vorteil einer Therapie mit Rosiglitazon in den Kombinationen mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen vs. der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff gezeigt werden. Dem gegenüber liegen ein vermehrtes Auftreten an Herzinsuffizienzen, Knochenbrüchen und ein deutlicher Anstieg des Körpergewichts unter der Therapie mit Rosiglitazon vor.

In der RECORD-Studie zeigt sich zusätzlich zu den Ergebnissen des IQWiG Berichtes (Hinweis auf eine erhöhte Rate an Knochenfrakturen bei Frauen unter Pioglitazon), dass eine signifikant erhöhte Knochenfrakturnrate unter der Behandlung mit Rosiglitazon auftritt, so dass von einem Klasseneffekt auszugehen ist.

Die Ergebnisse der RECORD Studie stehen auch nicht im Widerspruch zu der Meta-Analyse von Nissen et al.

### **Nissen et al.; Effect of Rosiglitazone on Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes; NEJM; 2007**

In der Meta-Analyse von Nissen et al. wurden 42 RCTs (n = 27.847) mit einer Studiedauer > 24 Wochen eingeschlossen. In den eingeschlossenen Studien wurde zum Teil Rosiglitazon nicht indikationsgerecht eingesetzt. Kombinationen von Rosiglitazon mit Insulin sowie Rosiglitazon in der Monotherapie ohne vorherige Feststellung einer Metformin – Kontraindikation oder – Unverträglichkeit wurden eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist nicht gegeben bzw. ungeklärt.

In der Meta-Analyse von Nissen et al. zeigte sich eine nicht signifikante Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität OR; 1,64 [CI 95 %: 0.98; 2.74] und ein vermehrtes Auftreten von Herzinfarkten OR: 1,43 [CI 95 %: 1.03; 1.98].

In der RECORD Studie liegt eine nicht signifikante Erhöhung der Herzinfarktrate vor. Die Probandenzahl der RECORD Studie ist jedoch nicht ausreichend groß, um die Frage des Risikos eines Herzinfarktes abschließend zu beantworten.

### Blutzuckereinstellung

Die Senkung des HbA1c-Wertes ist, wie der Stellungnehmer anführt, in der RECORD-Studie in den Behandlungsarmen mit Rosiglitazon signifikant stärker ausgeprägt. Die stärkere Blutzuckerabsenkung der Glitazone führt jedoch nicht zur Reduktion des primären Endpunktes (Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen oder kardiovaskuläre Todesfälle) sondern ging einher mit den bereits aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Zum Beweis einer besseren Blutzuckereinstellung führt der Stellungnehmer die ADOPT Studie an.

### **Kahn et al.; Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy; N Eng Med; Dezember 2006**

Bei der ADOPT-Studie handelt es sich um eine Studie, in der Rosiglitazon ungeachtet einer Metformin – Kontraindikation oder – Unverträglichkeit in der Monotherapie eingesetzt wurde. Es handelt sich um einen nicht zulassungsgerechten Einsatz. Das IQWiG bewertet die ADOPT Studie als Studie mit unklarer Anwendbarkeit (siehe auch Einwand 11). Das IQWiG hat deshalb die Ergebnisse der ADOPT-Studie im Anhang I des Abschlussberichtes aufgeführt.

Die primären und sekundären Endpunkte der ADOPT-Studie zielen auf einen Vergleich der Monotherapien mit Rosiglitazon, Metformin oder Glibenclamid bezüglich des Versagens der Monotherapie ab. Das Versagen der Monotherapie wird durch den Nüchternplasmaglukosespiegel definiert. Aus der ADOPT-Studie lassen sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie z.B. Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse ableiten. Es erfolgte eine Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Im Rahmen der Erfassung der UAW wurde eine erhöhte Rate an Knochenfrakturen bei Frauen (Rosiglitazon 9,3 %, Glibenclamid 3,5 %, Metformin 5,1 % der Patienten)<sup>37</sup> sowie ein erhöhtes Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, schwerwiegende Herzinsuffizienz, Schlaganfall) (Rosiglitazon 3,4 %, Glibenclamid 1,8 %, Metformin 3,2 % der Patienten)<sup>38</sup> festgestellt.

### Zusammenfassung

Die vom Stellungnehmer angeführten Studien (ADOPT, RECORD) weisen keine vom IQWiG Abschlussbericht abweichenden Ergebnisse auf. Bezüglich der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität konnten weder signifikante Vor- noch Nachteile einer Rosiglitazontherapie gezeigt werden. Das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen wie Herzinsuffizienzen, Knochenfrakturen und Gewichtszunahme oder Ödembildung wurde für die Glitazone im Vergleich zur Standardtherapie mit Sulfonylharnstoffen und Metformin nachgewiesen.

### **Beschluss:**

keine Änderung

---

<sup>37</sup> Kahn et al; Rosiglitazone-Associated Fracture in Typ 2 Diabetes – an Analyses from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT); Diabetes Care, Volume 31 Number 5, May 2008

<sup>38</sup> Kahn et al.; Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapie; NEJM 2006;355:2427 - 43

## **Unzureichende Versorgung von Typ-2-Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion**

### 15. Einwand

Eine Notwendigkeit einer Therapie mit Glitazonen besteht darüber hinaus bei Typ-2-Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Glitazone können bei Niereninsuffizienz entsprechend Folgend dargestellten Texten der Fachinformationen<sup>39</sup> eingesetzt werden:

- Rosiglitazon:  
„Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/ min) liegen Studienergebnisse nur in einem begrenzten Umfang vor. Daher sollte Rosiglitazon bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.“
- Pioglitazon:  
„Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >4 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Dialysepatienten liegen keine Angaben vor. Daher darf Pioglitazon bei diesen Patienten nicht angewendet werden.“

Mit Ausnahme der Substanzklasse der Glinide ist eine orale antidiabetische Therapie bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht zugelassen bzw. nicht empfohlen. Dies betrifft auch die First-Line-Therapie mit dem Wirkstoff Metformin. Die Versorgung dieser Patientengruppe wäre bei einem Verordnungsausschluss der Glitazone stark eingeschränkt.

---

<sup>39</sup> Fachinformation für Actos™ 15 Tabletten, Actos™ 30 Tabletten, Takeda Pharma GmbH;  
Fachinformation für Avandia® 4 mg Filmtabletten / Avandia® 8 mg Filmtabletten, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Substanz	Zitat aus Fachinformation	Quelle Fachinformation
Metformin	4.3 Gegenanzeigen: Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <80 ml/min)	Metformin ratiopharm 1000
Acarbose	4.3 Gegenanzeigen: Glucobay darf nicht bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von kleiner als 25 ml/min angewandt werden.	Glucobay
Sulfonylhamstoff (Glibenclamid)	4.3 Gegenanzeigen: schwere Einschränkung der Nierenfunktion 4.4 Besondere Warnhinweise: bei Patienten mit eingeschränkter Leber oder Nierenfunktion oder mit einer Unterfunktion der Schilddrüse, der Hypophyse oder der Nebennierenrinde ist besondere Vorsicht geboten	Glibenclamid STADA
Glinide (Repaglinid)	Repaglinid wird hauptsächlich über die Galle ausgeschieden, weshalb die Ausscheidung durch eine Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst wird. Acht Prozent einer Repaglinid-Dosis werden über die Nieren ausgeschieden. Die totale Plasmaclearance des Produktes ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert. Da die Insulinsensitivität bei diabetischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht ist, sollten diese Patienten vorsichtig eingestellt werden.	NovoNorm
DPP-IV-Inhibitoren, Gliptine (Sitagliptin)	4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [CrCl] $\geq$ 50 ml/min) benötigen keine Dosierungsanpassung von Januvia. Die Erfahrung aus klinischen Studien mit Januvia bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz ist begrenzt. Deshalb wird die Anwendung von Januvia bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).  4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz sollten aufgrund begrenzter Erfahrungen nicht mit Januvia behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).	Januvia
GLP-1-Analogen, Exenatide	4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 – 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung von BYETTA erforderlich. Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) sollte die Dosis eskalation von 5 µg auf 10 µg konservativ erfolgen (siehe Abschnitt 5.2). BYETTA wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 ml/min) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).  4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergrößerten Einzeldosen von 5 µg BYETTA Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen. BYETTA wird bei Patienten mit einer terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 ml/min) nicht empfohlen. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion ist sehr begrenzt.	BYETTA

## Bewertung:

Es stehen neben den Glitazonen, wie in der Abbildung der Fachinformation auch dargestellt, weitere Therapieoptionen für die Behandlung von milden bis moderaten sowie für die Behandlung von schweren Nierenerkrankungen (Kreatinin clearance < 30 ml/min) zur Verfügung.

Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei gleichzeitig schwerer Niereninsuffizienz kann als orales Antidiabetikum Repaglinid verwendet werden. Zudem besteht die Option einer Insulintherapie.

Das IQWiG beschreibt in seinem Abschlussbericht zwei Studien (Jin 2007; 49653/136), die an Patienten mit einer Nierenerkrankung durchgeführt wurden.

Zusammenfassend kann für diese Studien festgestellt werden, dass die Ergebnisse bezüglich der Anwendung von Glitazonen für Patienten mit einer Nierenerkrankung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von peripheren Ödemen und Gewichtszunahme zeigen. Das IQWiG weist darauf hin, dass die Probandenzahl in den Studien zu gering ist, um von einer umfassenden Risikoerfassung auszugehen.

Für Glitazone zeigt sich somit auch ein Schadenspotential bei Patienten mit Nierenerkrankungen. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Glitazone wie Herzinsuffizienzen können für Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz zudem eine besonders negative Beeinflussung des Krankheitsverlaufes darstellen.

## Beschluss:

keine Änderung

## **Erstattungssituation von Glitazonen in vergleichbaren Gesundheitssystemen**

### **16. Einwand**

Mit einem Ausschluss von der Erstattung würde der G-BA eine Entscheidung treffen, die nicht nur im Widerspruch zu der Zulassungsbehörde stünde, sondern auch die Erstattungsentscheidungen in anderen europäischen Sozialsystemen konterkarieren. Ein Verordnungsausschluss – insbesondere im Zusammenhang mit den Risiken der Glitazone – wurde bisher in keinem anderen Land ausgesprochen. So werden die Glitazone beispielsweise im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Spanien und Italien im Rahmen der zugelassenen Indikation auch.

Zusätzlich hat im Mai 2009 das britische National Institute for Clinical Excellence (NICE) eine aktualisierte Leitlinie zum Management der Diabetes mellitus Typ 2 veröffentlicht, in der Glitazone weiterhin als Therapieoption im Rahmen der zugelassenen Indikation empfohlen werden.<sup>40</sup>

### **Bewertung:**

Die Entscheidung des G-BA zur Aufnahme der Glitazone in Anlage III der AM-RL erfolgt auf Basis einer Nutzenbewertung des IQWiG. Der GBA trifft die Entscheidung für die Versicherten der GKV in Deutschland. Erstattungsregelungen anderer Länder stellen keine Entscheidungsgrundlage für den G-BA dar.

### **Beschluss:**

keine Änderung

---

<sup>40</sup> <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf>, Zugriff am 14.07.2009

## **Geringes Einsparpotenzial durch den Verordnungsausschluss von Glitazonen**

### 17. Einwand

Darüber hinaus ist anzumerken, dass ein Verordnungsausschluss von Glitazonen nicht zu Einsparungen bei der Arzneimittelversorgung führen würde. Die Verordnung von – in Bezug auf die Arzneimittelkosten – vergleichbaren oder kostenintensiveren Substanzen als Alternativen für Glitazone ist eher wahrscheinlich.

[...]

### Bewertung:

Für die Glitazone wurde eine vergleichende Nutzenbewertung nach § 35b SGB V durchgeführt. Im Ergebnis dieser Bewertung wurde festgestellt, dass die Glitazone ein übermäßiges Schadenspotential im Vergleich zu einem Zusatznutzen bezogen auf patientenrelevante Endpunkte besitzen. Die Grundlage der Entscheidung bildet der IQWiG Abschlussbericht. Preise und Erstattungsregelungen anderer Länder sind für eine Nutzenbewertung nach § 35b SGB V nicht relevant.

### Beschluss:

keine Änderung

## 3.2 Stellungnahme Takeda Pharma GmbH

### Schaden-/Nutzenbewertung durch die EMEA (Teil 2)

#### 18. Einwand

Bei den beiden von dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses betroffenen Glitazonen Pioglitazon und Rosiglitazon handelt es sich um Wirkstoffe, die durch die Europäische Arzneimittelbehörde in verschiedenen Dosierungen als Monosubstanzen und in Fixkombinationen mit Metformin bzw. Glimperid nach fortgesetzter Prüfung der Datenlage zugelassen sind.

Die Präparate Actos<sup>TM</sup> 15 mg bzw. Actos<sup>TM</sup> 30 mg (Wirkstoff: Pioglitazon HCl, Takeda Pharma) wurden im Oktober 2000 durch die EMEA erstmals zugelassen. Im Gegensatz zu der 1999 durch die FDA erfolgten, deutlich breiteren Zulassung beschränkte sich die europäische Zulassung zunächst auf die zusätzliche Gabe des Glitazons zu einer Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Therapie.

Mit Vorlage weiterer, mit der EMEA abgestimmter Langzeitstudien (u. a. QUARTET-Studien und PROactive-Studie), erfolgte unter erneuter Nutzen-/Schadens-Bewertung eine stufenweise Erweiterung der Anwendungsgebiete. So wurde im August 2003 die eingeschränkte **Monotherapie** für Actos<sup>TM</sup> 15/30 mg und Actos<sup>TM</sup> 45 mg zugelassen, zusätzlich 45 mg auch in Kombination. Im Januar 2005 erfolgte eine deutliche Lockerung der Transaminasen-Kontrollen.

Eine Chronologie der wichtigen EMEA Entscheidungen („Major Changes“) für Actos<sup>TM</sup> über die letzten 5 Jahre befindet sich in der Anlage „Procedural steps taken and scientific information after the authorisation“. [European Medicines Agency, 2009]

Seit Oktober 2006 besteht neben der eingeschränkten Zulassung zur Monotherapie und der Zulassung in Zweifachkombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff (SH) zusätzlich die Zulassung in Dreifachkombination zusammen mit Metformin und Sulfonylharnstoff.

Mit Vorlage der Ergebnisse der 2005 abgeschlossenen PROactive Studie erweiterte die EMEA nach erneuter Nutzen-/Schadens-Bewertung die Anwendungsgebiete im Januar 2007 für Actos<sup>TM</sup> auch um die Indikation „zusätzliche Gabe von Actos<sup>TM</sup> zu Insulin“, welches bis dato eine Kontraindikation darstellte. Hierfür waren insbesondere die Ergebnisse der PROactive Studie entscheidend, in der rund ein Drittel der Patienten diese Kombination erhielt. Zeitgleich wurden die Texte zu Herzinsuffizienzen durch die EMEA

aktualisiert. Dazu wurde der Hinweis, schwere Herzinsuffizienzen seien unter Pioglitazon um 1,6 % häufiger als unter Placebo, mit Verweis auf die PROactive Studie aufgenommen [Fachinformation Actos™, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen].

In den USA war die Kombination Insulin und Actos™, wie auch die zuvor aufgeführten Indikationserweiterungen schon mit der Erstzulassung im Jahre 1999 erteilt worden, wodurch das Präparat von Anfang an breit eingesetzt werden konnte und sich somit ein großer Safetydatenschatz anhäufen konnte. So gibt es inzwischen für Pioglitazon weltweit kumulierte Erfahrungen mit 12,6 Mill. Patientenjahren!

Die letzte größere Anpassung der „Summary of Product Characteristics“ (SmPC/ Fachinformation) durch die EMEA erfolgte im Mai 2007 bezüglich des Auftretens von Frakturen bei Frauen.

Auch hier wurde wieder eine detaillierte Analyse durchgeführt hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden, und von über 7.400 Patienten, die Vergleichsmedikation erhielten. Das Ergebnis beschreibt die EMEA wie folgt: „Frakturen wurden bei 2,6 % der Frauen beobachtet, die Pioglitazon einnahmen, verglichen mit 1,7 % bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden ...“ und als Schlussfolgerung:

„Bei der Langzeittherapie mit Pioglitazon sollte bei Frauen das Frakturrisiko berücksichtigt werden“ [Fachinformation Actos™, Stand August 2007].

Noch im März 2008 erteilte die EMEA die Zulassung für Tandemact® 30 mg/2 mg (Pioglitazon/Glimepirid) [Fachinformation Tandemact®, Stand März 2008].

## **Fazit**

Die EMEA hat in den letzten 9 Jahren die Datenlage zu den Glitazonen regelmäßig neu bewertet und die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Information für Fachkreise) kontinuierlich angepasst, was zu einer Erweiterung der Anwendungsgebiete und Aktualisierung der Angaben zu Nebenwirkungen führte.

Die letzte vollständige Überprüfung von Nutzen und Risiko erfolgte ab Mai 2007 durch die EMEA. Dabei lagen dieser Überprüfung laut EMEA alle vorhandenen Informationen über Nutzen und Risiken zugrunde. Das beinhaltet klinische Studien, Metaanalysen, epidemiologische Studien, Daten der Unternehmen sowie der Pharmakovigilanz. Die Schlussfolgerung der EMEA für beide Glitazone war, „that the benefits of both rosiglitazone and pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes continue to outweigh their

risks“. (Zitat EMEA, Questions and Answers on the Benefits and Risks of Rosiglitazone and Pioglitazone, 18. Oktober 2007, EMEA/484464/2007, S. 2)

#### Bewertung:

Wie bereits in der Bewertung zu Einwand 1 ausgeführt, ist der G-BA befugt, im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln diese auch unter dem Gesichtspunkt ihres Nutzen-Schaden-Verhältnisses vergleichend zu bewerten. Er kann dabei vor dem Hintergrund vom Arzneimittelrecht abweichender Bewertungs- und Entscheidungsgrundlagen zu dem Ergebnis gelangen, dass – ausgehend von der die Nutzenbewertung eines Arzneimittels prägenden Fragestellung nach dem systematischen Einsatz des zweckmäßigsten Arzneimittels – ein Arzneimittel oder eine Arzneimittelgruppe wegen eines im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ungünstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses in ihrer Verordnungsfähigkeit einzuschränken ist.

#### Beschluss:

keine Änderung

## Schaden-/Nutzenbewertung durch den G-BA (Teil 2)

### 19. Einwand

#### **Evidenzreduktion durch den G-BA**

Der G-BA zieht seine Schlussfolgerung (hier: „der Schaden der Glitazone sei größer als ihr Nutzen“) aus dem zweieinhalbseitigen „Fazit“ des IQWiG-Berichts A05-05A Glitazone vom 26. November 2008 (S. 268 – 270), ohne den Bericht als Ganzes zu berücksichtigen und ohne die zugrundeliegende Methodik des IQWiG in irgendeiner Weise zu hinterfragen. Es handelt sich lediglich um eine weitere Verkürzung der Aussagen des IQWiG.

Im Gesamtbericht des IQWiG werden auch weitere Studien im Abschnitt 6.17 *Ergebnisse von Studien mit unklarer Anwendbarkeit* (S. 262) und im Abschnitt 6.19 *Studien, die nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden* (S. 264) abgehandelt oder zumindest zur Kenntnis genommen, die geeignet wären, ein breiteres Bild zu gewinnen.

Bei einer detaillierten Betrachtung der vom IQWiG im Abschlussbericht festgestellten Ergebnisse ergibt sich nämlich eine andere Faktenlage.

#### **Bewertung:**

Der G-BA hat den Abschlussbericht des IQWiG bezüglich seiner Plausibilität geprüft und in seiner Entscheidung vollumfänglich berücksichtigt (siehe auch Einwand 2).

Das IQWiG hat in seinen Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, dass nur Studien, in denen die Glitazone im Bereich ihres Zulassungsstatus angewendet wurden, eingeschlossen werden. Diese Vorgehensweise ergibt sich aus dem § 35b SGB V (siehe auch Einwand 11). Studien, in denen Glitazone außerhalb des Zulassungsstatus angewandt wurden, wurden vom IQWiG als Studien mit „unklarer Anwendbarkeit“ eingestuft.

*„Als „unklar anwendbar“ wurden die Ergebnisse aus Studien angesehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlte und keine plausiblen Gründe vorlagen, die gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprachen. Die Anwendbarkeit der Studienergebnisse wurde in der Regel als unklar angesehen, wenn das Medikament als „First-Line“ – Therapie eingesetzt wurde und die Zulassung sich auf eine „Second-Line“ – Therapie bezog (z.B. Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit). Dies betraf vor allem Patienten in der Monotherapie mit*

*Glitazonen, auch wenn keine Metforminunverträglichkeit oder –kontraindikation vorlag, [].“ (Abschlussbericht S. 25)*

Diese Studien wurden vom IQWiG bewertet und in Anlage I des Abschlussberichtes dargestellt. Das IQWiG kommt zu folgendem Schluss:

*„Die Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit (Anlage I) ergaben für die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Glitazonen für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen und die Gesamtmortalität keine zusätzlichen Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit Glitazonen – auch standen die Ergebnisse nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen innerhalb der Zulassung [...]“ (Abschlussbericht S. 262)*

Bei den vom Stellungnehmer aufgeführten Studien im Abschnitt 6.19 des Abschlussberichts „Studien, die nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden“ handelt es sich um Studien, die von Stellungnehmern im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bei der Erstellung des IQWiG Abschlussberichts eingereicht wurden.

Es wird die PERISCOPE-Studie aufgeführt. Diese Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht ohne Einschränkung berücksichtigt. Des Weiteren handelt es sich um die Studie 01-00-TL-OPI-506 und um die Studie SB-712753/002 (Bailey 2005). In beiden Studien wurden die Glitazone außerhalb der Zulassung angewandt. Diese Studien wurden als Studien mit „unklarer Anwendbarkeit“ eingestuft und im Anhang I dargestellt. Weitere 8 Studien, die unter dem Abschnitt 6.19 aufgezählt werden, wurden aufgrund fehlender Indikation (keine Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2), nicht eindeutig beschriebener Medikation (verschiedene medikamentöse Therapieregime, Glitazonbehandlung nicht getrennt dargestellt) sowie zu kurzer Studiendauer (< 24 Wochen) ausgeschlossen.

Das IQWiG legte als Einschlusskriterium für Studien eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fest. Das Einschlusskriterium der Studiendauer > 24 Wochen zielt darauf ab, den langfristigen Nutzen und vor allem auch die Sicherheit der Glitazone zu prüfen. Die EMA fordert in der Guideline „Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes Mellitus“ (CPMP/EWP/1080/00) für konfirmatorische Studien eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten.

Studien in denen keine Patienten mit Diabetes Typ 2 eingeschlossen wurden und Studien in denen das Erreichen der Endpunkte nicht eindeutig auf eine Glitazonbehandlung zurückzuführen ist, sind ungeeignet um den Nutzen und Schaden der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten.

Der G-BA hat auf Basis der indikationskonformen eingeschlossenen Studien die Bewertung der Glitazone vorgenommen. Die vom IQWiG definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind nachvollziehbar. Der Stellungnehmer führt keine weiteren Studien an, die den Ein- und Ausschlusskriterien des IQWiG Berichtes entsprechen und nicht in die Bewertung eingeflossen sind. Des Weiteren führt der Stellungnehmer keine Argumente an, die eine Unzweckmäßigkeit der Ein- und Ausschlusskriterien belegen. Somit ist davon auszugehen, dass dem G-BA eine umfassende Datenlage als Bewertungsgrundlage zur Verfügung stand.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 20. Einwand

##### **Evidenzreduktion durch den G-BA**

Bei einer detaillierten Betrachtung der vom IQWiG im Abschlussbericht festgestellten Ergebnisse ergibt sich nämlich eine andere Faktenlage.

So heißt es dort unter „6.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ auf S. 248 wörtlich:

*„In der PROactive-Studie war die Rate kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse (cardiac disorders gemäß MedDRA-Kodierung; enthält u. a. Myokardinfarkte und Herzinsuffizienzen) zwischen den Behandlungsgruppen mit Pioglitazon und ohne Pioglitazon nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Hinweis auf einen Vor- und Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon vs. eine Behandlung ohne Pioglitazon (jeweils mit einer Therapieoptimierung in beiden Gruppen) für kardiale Ereignisse ergab sich somit nicht. Dieses Ergebnis ist ggf. eine Annäherung an eine Nutzen-Schaden-Abwägung bezüglich positiver und negativer Effekte von Pioglitazon innerhalb des Komplexes kardialer Ereignisse. Schlaganfälle als unerwünschtes Ereignis sind in dieser Auswertung nicht enthalten.“*

Das bedeutet, dass selbst in der kritischen Sicht des IQWiG bei kardialen Ereignissen ein „Patt“ vorläge und kein Überwiegen eines Schadens.

Durch die günstige Beeinflussung der Schlaganfallrate (auch in der IQWiG-Bewertung festgestellt) würde die Bilanz eindeutig positiv zugunsten von Pioglitazon ausfallen!

*„Zusammenfassend ergibt sich hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse somit kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil von Pioglitazon gegenüber anderen Therapieoptionen, mit der Einschränkung, dass eine Kombination von Pioglitazon / Metformin vs. Metformin / Sulfonylharnstoff einen größeren Schaden verursachen könnte.*

Zu dieser Einschränkung ist anzumerken, dass sich diese Aussage auf eine einzige Studie stützt, in der eine höhere Rate an kardialen unerwünschten Ereignissen sowie kardialen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen berichtet wurde, bei gleichzeitig jedoch insgesamt geringeren Ereignisraten unter Pioglitazon. [...]

**Bewertung:**

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Abschnitt 6.3 des IQWiG Abschlussberichtes „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (S. 248) wird die Studienlage hinsichtlich des Auftretens kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse und der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse dargestellt.

#### **1. kardiale (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (Pioglitazon)**

Wie vom Stellungnehmer bereits dargestellt, lag in der PROactive Studie kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse in den Behandlungsgruppen mit und ohne Pioglitazon vor.

Dem gegenüber steht die im IQWiG Abschlussbericht eingeschlossene Studie AD-4833/EC410 (Pioglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin). In dieser Studie wurde eine statistisch signifikant erhöhte Rate kardialer unerwünschter als auch schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse festgestellt.

Das Fazit des IQWiG lautete: *„Zusammenfassend ergibt sich hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse somit kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil von Pioglitazon gegenüber anderen Therapieoptionen, mit der Einschränkung, dass eine Kombination von Pioglitazon / Metformin vs. Metformin / Sulfonylharnstoff einen größeren Schaden verursachen könnte.*

#### **2. Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Pioglitazon)**

Das IQWiG verweist auf die Studie CLAF23/A2354. In dieser Studie wurde eine statistisch signifikant höhere Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Pioglitazon/Metformin vs. Vildagliptin/Metformin festgestellt.

Die Kritik des Stellungnehmers hinsichtlich Fehleinschätzungen des G-BA bezüglich der Bewertung des Schadenpotentials ist nicht nachvollziehbar. Im Fall der Bewertung des Auftretens kardialer (schwerwiegender) Ereignisse und der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter einer Pioglitazontherapie wurden die vom IQWiG identifizierten Studien berücksichtigt. Weitere Studien reicht der Stellungnehmer zu dieser Fragestellung nicht ein. Die Studienlage zeigt Hinweise auf einen Nachteil bezüglich des Schadenpotentials von Pioglitazon für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie für (schwerwiegende) kardiale Ereignisse.

Der Stellungnehmer verweist auf die in der PROactive-Studie festgestellte Reduktion der Schlaganfallrate unter Pioglitazon. Hierzu stellt das IQWiG folgendes fest (Abschlussbericht S. 245):

*„Die Ergebnisse der PROactive Studie lieferten für makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und die Mortalität keinen generellen Beleg für einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung ohne Pioglitazon (jeweils unter Therapieoptimierung mit dem Ziel einer HbA1c-Senkung < 6,5 %). Aus der Studie gab es allerdings einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Therapieoptimierung mit Pioglitazon bezüglich des Risikos für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. Stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Pioglitazon für Patienten, die bereits einen Schlaganfall hatten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls. Diesem Hinweis auf einen Zusatznutzen standen Hinweise auf einen größeren Schaden einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich (schwerwiegender) Herzinsuffizienzen, Ödemen, Gewichtszunahme und Frakturen bei Frauen gegenüber.“*

Der Vergleich der Hinweise auf einen Zusatznutzen für Pioglitazon vs. den Schäden einer Pioglitazontherapie wurde auf Basis der Ergebnisse der PROactive Studie sowie weiterer aktiv kontrollierter Studien vorgenommen, die Bestandteil des IQWiG Berichtes sind. Der Einwand des Stellungnehmers – der GBA berücksichtigt nur Teilaussagen des Abschlussberichts – ist unzutreffend.

**Beschluss:**

keine Änderung

### **Evidenzreduktion durch das IQWiG**

In der ersten Stufe dieser Evidenzreduktion selektierte das IQWiG bereits aus der Gesamtheit der verfügbaren Literatur und den zusätzlich von den Firmen zur Verfügung gestellten Studienberichten nur einen winzigen Bruchteil der vorhandenen Evidenz.

Im Falle von Actos<sup>TM</sup> (Pioglitazon) werden ganze 7 Studien aus [einem Vielfachen] den Zulassungsbehörden vorliegenden Studien überhaupt zur Bewertung herangezogen und dann noch unter den zusätzlich eingeschränkten Kriterien des Berichtsplans mit Ignorierung weiterer wichtiger Zielparameter.

In dieser Phase wurden bereits alle Studien, die keine RCTs sind, kürzer als 24 Wochen, oder mit dem aus Sicht des IQWiG „falschen“ Zielparameter ausgeschlossen. So wurden 3 von 4 großen Zulassungsstudien (Quartet) bei Actos<sup>TM</sup> mit > 3.000 Pat. und einem Behandlungszeitraum von bis zu 2 Jahren einfach „ausgeblendet“.

Hierbei handelt es sich um die Vergleichsstudie EC 404 Pioglitazon vs. Metformin (Schernthaner et al. 2004), die EC 405 Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff (Charbonnel et al. 2005, Tan et al. 2005) und die Add-on Studie EC 409 Pioglitazon vs. Metformin bei bestehender Sulfonylharnstofftherapie (Hanefeld et al. 2004, Charbonnel et al. 2005).

Durch den Ausschluss dieser Zulassungsstudien von der Bewertung durch das IQWiG wird ein Großteil der bei der EMEA vorliegenden Evidenz ausgeblendet, wodurch sich eine lückenhafte Bewertungsbasis ergibt.

[...]

### **Bewertung:**

Der Stellungnehmer weist auf drei Studien hin, die nicht im IQWiG Abschlussbericht berücksichtigt sind.

- EC 404 Pioglitazon vs. Metformin [Schernthaner et al. 2004]
- EC 405 Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff [Charbonnel et al. 2005, Tan et al. 2005]
- EC 409 Add-on Studie Pioglitazon vs. Metformin bei bestehender Sulfonylharnstofftherapie [Hanefeld et al. 2004, Charbonnel et al. 2005]

In diesen Studien wurde Pioglitazon außerhalb der Zulassung eingesetzt. Diese Studien werden vom IQWiG als Studien mit „unklarer Anwendbarkeit“ eingestuft und in Anlage I des IQWiG Abschlussberichts aufgeführt.

Wie im Einwand 19 dargestellt, sind die Ein- und Ausschlusskriterien des IQWiG plausibel und nachvollziehbar.

Die Evidenz dieser Studien wurde somit nicht ausgeblendet, sondern separat dargestellt.

**Beschluss:**

keine Änderung

## **HTA-Bericht: Breite Evidenzbewertung (Teil 2)**

### 22. Einwand

Welches Bild sich bei Berücksichtigung der vorhandenen Daten ergibt, zeigt der etwa zeitgleich mit dem IQWiG-Abschlussbericht entstandene und im September 2008 publizierte „HTA-Bericht zur Effektivität, zur Anwendungssicherheit und zur gesundheitsökonomischen Bewertung von Pioglitazon und Rosiglitazon bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus“

[[http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta231\\_bericht\\_de.pdf](http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta231_bericht_de.pdf)].

Basierend auf einer Zahl von rund 100 Studien (58 Pioglitazon, 42 Rosiglitazon) sowie 22 Reviews bzw. Meta-Analysen und 5 gesundheitsökonomischen Originalstudien erstellte das IGES-Institut diesen HTA-Bericht zur Effektivität, Anwendungssicherheit und eine gesundheitsökonomische Bewertung der Glitazone Pioglitazon und Rosiglitazon.

Durch Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz entstand dort ein wesentlich differenzierteres Bild der Glitazone unter Darstellung auch des vielfältigen Zusatznutzens der Glitazone, der, da nicht ins IQWiG-System passend, dort gänzlich ausgeblendet wurde.

Dabei handelt es sich um die positiven Effekte, z. B. von Actos™ auf arteriosklerotische Veränderungen am Gefäßsystem, auf die Lipide und den Blutdruck.

Daneben werden auch die potentiellen Nebenwirkungen im HTA-Bericht nicht ausgeblendet. Hier wird im Wesentlichen die Bewertung der EMEA bestätigt.

Im Unterschied zum IQWiG-Bericht werden im HTA-Bericht jedoch auch die unerwünschten Ereignisse/Nebenwirkungen der Standardantidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe) nicht ignoriert, sondern ebenfalls mit dargestellt.

Bewertung:

**IGES Institut GmbH; HTA Bericht zur Effektivität, zur Anwendungssicherheit und zur gesundheitsökonomischen Bewertung von Pioglitazon und Rosiglitazon zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus; August 2008**

Der zitierte HTA Bericht basiert auf einer vom IQWiG Abschlussbericht abweichenden Datengenerierung.

Zum einen wurde bei der Erstellung des HTA-Berichtes nicht wie im IQWiG Abschlussbericht zwischen zulassungskonformen und zulassungsüberschreitenden Einsatz der Glitazone in den Studien unterschieden. Das IQWiG wurde beauftragt eine Nutzenbewertung nach § 35b Abs. 1 SGB V durchzuführen. Wie in Einwand 11 dargestellt, ist ein zulassungskonformer Einsatz der Glitazone Voraussetzung für eine Nutzenbewertung.

Ein weiterer Unterschied besteht in der Definition der relevanten Endpunkte. Im HTA-Bericht werden neben „patientenrelevanten Langzeitendpunkten wie Morbidität und Mortalität“ auch Risikofaktoren und Biomarker als Endpunkte definiert.

Das IQWiG definiert, der Vorgabe nach § 35 Abs. 1 SGB V (Patienten-Nutzen) folgend, patientenrelevante Therapieziele wie z.B. Mortalität sowie makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen.

Weiterhin besteht ein wesentlicher Unterschied in der Festlegung der MindestStudiendauer. Im HTA-Bericht wird eine Mindestbehandlungsdauer von 8 Wochen festgelegt.

Das IQWiG hat hingegen eine Mindeststudiendauer von mehr als 24 Wochen definiert, da das Ziel der Untersuchung eine vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. Placebo oder einer blutzucker-senkenden Behandlung war (siehe auch Einwand 19).

Im HTA Bericht lag nur bei circa 50 % der aktiv kontrollierten Studien eine Beobachtungszeit von mindestens 6 Monaten vor.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der HTA Bericht (Bearbeiter: IGES) und der IQWiG Abschlussbericht bezüglich ihres methodischen Aufbaus Unterschiede aufweisen. Das IQWiG folgte im Gegensatz zum IGES bei der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien und der Definition der Therapieziele den Vorgaben nach § 35b Abs. 1 SGB V.

**Beschluss:**

keine Änderung

## 23. Einwand

Wesentliche Ergebnisse aus dem HTA [DIMDI 2008]: 41

Die Glitazone werden hier sowohl mit Metformin und Sulfonylharnstoff verglichen, als auch Pioglitazon in Kombination mit Insulin untersucht. Außerdem erfolgte noch ein Vergleich von Pioglitazon zu Placebo sowie zu Rosiglitazon.

(S. 16 – 18) Beim **Vergleich vs. Metformin** (14 Studien, davon 7 Mono) deutet sich eine Überlegenheit von Pioglitazon vs. Metformin in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen ab. Daneben zeigt sich ein Mehrnutzen von Pioglitazon bei Parametern der Insulinsensitivität (Nüchtern-Insulin, HOMA, freie Fettsäuren), im Lipidstoffwechsel (Triglyceride, HDL ...) sowie beim Albumin/Kreatinin-Quotienten.

Nachteile für Pioglitazon im Vergleich vs. Metformin zeigen sich bei Gewichtszunahme, Ödemen und Herzinsuffizienz.

(S. 18 – 21) Beim **Vergleich mit Sulfonylharnstoffpräparaten (SH)** (26 Studien, davon 17 Mono) zeigt sich ein Mehrnutzen von Pioglitazon vs. SH in Bezug auf Hypoglykämien (trotz besserer Kontrolle des Blutzuckers), durch eine deutlich geringere Häufigkeit von Hypoglykämien.

Weiterhin zeigten sich Vorteile für Pioglitazon bei der Insulinsensitivität (Nüchterninsulin, HOMA), im Lipidstoffwechsel (Triglyceride, HDL ...) bei der Intima Media Dicke sowie tendenziell eine leichte Überlegenheit bei der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und im Bezug auf schwerwiegende kardiale unerwünschte Ereignisse. Beim Parameter Herzinsuffizienz deutet im direkten Vergleich nichts auf eine Über- oder Unterlegenheit von Pioglitazon vs. SH hin.

Daneben erfolgte auch ein direkter Vergleich von Pioglitazon vs. Rosiglitazon (S. 41) unter Heranziehung aktueller Metaanalysen [NISSEN et al. 2007/LINCOFF et al. 2007], in dem neben den bekannten Unterschieden bei kardiovaskulären Parametern deutliche Unterschiede in der Beeinflussung des Lipidstoffwechsels gezeigt wurden.

Bewertung:

### Pioglitazon vs. Metformin

Der Stellungnehmer deutet eine Überlegenheit von Pioglitazon vs. Metformin in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen an. Diese Vermutungen basieren im Wesentlichen auf Ergebnissen zweier Studien im HTA Bericht (Schernthaner et al. 2004; Charbonnel et al. 2005), in denen Pioglitazon außerhalb der Zulassung eingesetzt wurde. Es werden keine Angaben zur Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Weiterhin wird auf positive Ergebnisse bezüglich Insulinsensitivität, Lipidstoffwechsel sowie des Albumin/Kreatinin-Quotienten hingewiesen. Bei diesen Parametern handelt es sich nicht um patientenrelevante harte Endpunkte zur Beschreibung des Patienten-Nutzens nach § 35b SGB V.

Blutfettwerte: siehe Einwand 37

Kardiovaskuläre Risikomarker: siehe Einwand 67,

Bewertung von Surrogaten: siehe Einwand 76

Mikroalbuminurie: siehe Einwand 92

Dem gegenüber stehen unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Gewichtszunahme, Ödemen und Herzinsuffizienz.

### Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoffe

Bei dem Vergleich von Behandlungen mit Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoffen werden im HTA-Bericht Studien berücksichtigt, in denen Pioglitazon außerhalb der Zulassung eingesetzt wird.

Bezüglich der Angaben zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität oder zu schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen oder Myokardinfarkt und Herzinfarkt sowie zu Herzinsuffizienzen lagen zwischen den Studien zum Teil inkonsistente Ergebnisse vor. Es werden keine Angaben zur Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Weiterhin wird auf positive Ergebnisse bezüglich Insulinsensitivität, Lipidstoffwechsel sowie Intima Media Dicke hingewiesen. Bei diesen Parametern handelt es sich nicht um patientenrelevante Endpunkte zur Beschreibung des Patienten-Nutzens.

Dem gegenüber stehen unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Gewichtszunahme und Ödeme.

---

<sup>41</sup> IGES Institut GmbH; HTA-Bericht zur Effektivität, zur Anwendungssicherheit und zur gesundheitsökonomischen Bewertung von Pioglitazon und Rosiglitazon bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus; Auftraggeber: Takeda Pharma GmbH; Bearbeiter: Berlin; August 2008

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass in den dargestellten aktiv kontrollierten Studien zum überwiegenden Teil Pioglitazon außerhalb der Zulassung eingesetzt worden ist. Bezüglich patientenrelevanter Endpunkte besitzt Pioglitazon keinen signifikanten Vorteil gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Es treten jedoch unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Gewichtszunahme, Ödemen und Herzinsuffizienz auf.

Beschluss:

keine Änderung

## Validität der Schlussfolgerungen (Teil 2)

### 24. Einwand

[...]

#### **Direkte Einwände gegen die in den tragenden Gründen vom 28.05.2009 dargelegten Punkte**

Das IQWiG ist in seiner Bewertung der Glitazone [Abschlussbericht A05-05A vom 26. November 2008] entgegen der Ansicht des Unterausschusses „Arzneimittel“ nicht von einem „vollständig ermittelten Sachverhalt“ ausgegangen [Seite 3 „Tragende Gründe“].

Wesentliche Studien mit dem Präparat Actos<sup>TM</sup> (Pioglitazon), z. B. von der EMEA geforderte Zulassungsstudien (3 von 4 „Quartet“-Studien), wurden vom IQWiG nicht in die Bewertung einbezogen (siehe Abschnitt 2.3).

Wären diese ausgeschlossenen Studien berücksichtigt worden, wäre die Bewertung wesentlich differenzierter ausgefallen, insbesondere im direkten Vergleich der Verträglichkeit zwischen Actos<sup>TM</sup> und Metformin bzw. Sulfonylharnstoff.

#### **Bewertung:**

Entgegen der Annahme des Stellungnehmers wird der Sachverhalt im Abschlussbericht vollständig dargestellt. In den vom Stellungnehmer genannten drei „Quartet“-Studien wurden die Glitazone nicht indikationsgerecht eingesetzt. Diese Studien werden als Studien mit „unklarer Anwendbarkeit“ vom IQWiG bewertet und im Anhang I des Abschlussberichts separat dargestellt. Sie lagen dem G-BA somit vor. (siehe auch Einwand 19)

#### **Beschluss:**

keine Änderung

## 25. Einwand

### *Therapiealternativen nicht bewertet*

Insbesondere fehlt eine differenzierte Bewertung des Nutzen- und des Schadenpotentials im Vergleich zu den vom G-BA zitierten „verfügbaren Therapiealternativen“ [Seite 4 „Tragende Gründe“].

Ob ein solcher Vergleich – auch des Schadenpotentials – durch den G-BA überhaupt durchgeführt wurde, bleibt völlig offen.

Das IQWiG jedenfalls hat keinen ernsthaften Vergleich der Langzeiteffekte und des Schadenpotentials mit dem der Therapiealternativen durchgeführt, von dem Aspekt der Hypoglykämien einmal abgesehen.

Somit bleibt die Behauptung in den „Tragenden Gründen“, „dass Pioglitazon und Rosiglitazon im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen aufgrund ihres Schadenpotentials therapeutisch unterlegen seien“ völlig ohne Beleg.

Hinsichtlich einer allgemeinen Beurteilung von patientenrelevantem Nutzen muss festgehalten werden, dass der Typ 2-Diabetiker zumeist ein kardiovaskulärer Hochrisikopatient ist, der von einer besseren Blutzuckerkontrolle einen kurz- und langfristigen Nutzen erwarten möchte. Positive Einzeleffekte auf patientenrelevante Endpunkte sind aber mit Ausnahme von Metformin (UKPDS) und Pioglitazon (PROactive) für die übrigen Standardtherapeutika bislang nicht gezeigt worden, insbesondere nicht für die Sulfonylharnstoffe oder die Insuline.

Über einen 10 Jahres-Zeitraum gelang es weder den Sulfonylharnstoffen noch den Insulinen, die Zahl der Erblindungen oder Fälle von Nierenversagen, die Zahl der Herzinfarkte oder Schlaganfälle zu reduzieren. Ausgeblieben war auch jeglicher positiver Effekt auf die Gesamtsterblichkeit oder die Sterblichkeit infolge diabetesbedingter Komplikation [UKPDS 33 (1)]. Diese Ergebnisse kontrastieren deutlich mit dem, was in der UKPDS-Studie mit Metformin erreicht worden ist: Reduktion der Gesamtsterblichkeit, der diabetesbedingten Todesfälle und der Zahl der Myokardinfarkte und im Verbund mit dem Ziel einer strafferen Blutdruckeinstellung auch von Schlaganfällen, Erblindungen und Nierenversagen.

Die in der UKPDS über lange Zeit durchgeführte intensiviertere blutzuckersenkende Therapie zeigt also bei einem Großteil der Diabetiker hinsichtlich harter klinischer Endpunkte keinen signifikanten Nutzen, die mit einer Monotherapie aus Sulfonylharnstoffen oder Insulinen am Ende genauso schlecht behandelt sind wie Diabetiker, bei denen

weniger Sorgfalt auf dieses Ziel gelegt wird („konventionelle Therapie“ gemäß UKPDS). Nicht nur, dass sie keinen einzigen Zusatznutzen haben, ihr Schadensrisiko ist durch die häufigeren Hypoglykämien und stärkeren Gewichtszunahmen unverhältnismäßig höher, wobei die mit Insulin behandelten Patienten vergleichsweise noch stärker an Gewicht zunehmen als die mit Sulfonylharnstoffen behandelten. **Die Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoff und Metformin** war sogar gegenüber der alleinigen Gabe von Sulfonylharnstoffen mit einer Erhöhung der Sterblichkeit verbunden [UKPDS 34 (2)].

#### Bewertung:

Das IQWiG hat im Auftrag des G-BA eine Nutzenbewertung für Pioglitazon und Rosiglitazon mit dem Ziel einer vergleichenden Nutzenbewertung der Glitazone vs. Placebo sowie vs. einer anderen blutzuckersenkenden, medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlung durchgeführt.

*„Die zu prüfende Intervention stellt jeweils das Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon) dar. Als Vergleichsbehandlung gilt jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nicht medikamentös, sowie eine Placebogabe.“<sup>42</sup>*

Diese Vorgehensweise entspricht den Vorgaben nach § 35b Satz 3 SGB V; „die Bewertung erfolgt durch den Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen [...].“

(siehe auch Einwand 3, 10)

Das IQWiG identifizierte aktiv kontrollierte Studien, in denen Glitazone vor allem gegen Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin untersucht wurden. Im Rahmen der Nutzenbewertung der Glitazone wurde somit in direktem Vergleich der Nutzen und der Schaden von Glitazone zu den Komparatoren Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin bewertet.

Der Stellungnehmer verweist auf die UKPDS Studie, in der Langzeitdaten zu Metformin, Sulfonylharnstoffen und Insulin vorliegen. Eine Behandlung mit Glitazonen wurde in dieser Studie nicht durchgeführt.

**U.K. Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 33: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk**

---

<sup>42</sup> Berichtsplan; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Stand 24.10.2007

**of complications in patients with type 2 diabetes; The Lancet, Vol 352, September 12, 1998**

**U.K. Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 34: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes; The Lancet, Vol 352, September 12, 1998**

In der UKPDS Studie wurden 4.209 Typ 2 Diabetiker randomisiert in eine Standardtherapiegruppe (HbA1c 7,0%) und in eine intensivierete Therapiegruppe (HbA1c 7,9%) unterteilt. Zum Erreichen des HbA1c Zielwertes erhielten die Patienten nach prädefiniertem Zuordnungsschema neben diätetischen Maßnahmen entweder Sulfonylharnstoffe, Metformin oder Insulin. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 10 Jahre. Definierte Endpunkte waren „jeder Diabetes bedingte Endpunkt“, diabetesbedingter Tod, Gesamtsterblichkeit, Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit und mikrovaskuläre Komplikationen.

In der intensivierten Therapiegruppe lag eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes „jeder Diabetes bedingte Endpunkt“ sowie eine signifikante Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen vor.

In der intensivierten Gruppe trat des Weiteren eine signifikante Erhöhung von Hypoglykämien bei gleichzeitig stärkerer Absenkung des HbA1c Wertes sowie eine Steigerung des Körpergewichts auf. Keines der Arzneimittel verursachte kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

Für Metformin vs. Sulfonylharnstoffe oder Insulin konnte in einer Subgruppe Übergewichtiger Typ 2 Diabetiker eine signifikante Reduktion für den kombinierten Endpunkt „jeder Diabetes bedingte Endpunkt“ und die Gesamtmortalität sowohl in der intensivierten als auch in der Standardtherapiegruppe festgestellt werden. Diese Ergebnisse werden in einem Cochrane Review bestätigt.<sup>43</sup>

In einer weiteren Subgruppenanalyse (n= 537) wurden Patienten, die bereits eine maximale Sulfonylharnstoff-Dosierung erhielten, randomisiert unterteilt in eine Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. (weiterhin) eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie. Es lag eine erhöhte Mortalität in der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff Monotherapie vor.

---

<sup>43</sup> Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database Syst Rev 2006; Issue 2: CD002966

Zum Vergleich des Mortalitätsrisikos der Kombination von Sulfonylharnstoffen/Metformin vs. Glitazon/Metformin können folgende Studien angeführt werden:

**Home et al.; Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial;The Lancet; June 2009**

In der RECORD-Studie (non inferiority trial) wurde eine Zweifach-Kombinationstherapie aus Rosiglitazon und Metformin oder Sulfonylharnstoff vs. einer Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff an 4.447 Patienten mit Typ-2-Diabetes über 5,5 Jahre untersucht.

Bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität, makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen zeigte sich für die Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff kein Nachteil gegenüber einer Behandlung mit Rosiglitazon in den Kombinationen mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Dem gegenüber lag unter Rosiglitazon in den Kombinationen mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen vs. der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff ein vermehrtes Auftreten an Herzinsuffizienzen, Knochenbrüchen und ein deutlicher Anstieg des Körpergewichts vor.

Im Abschlussbericht des IQWiG wurden vier Studien eingeschlossen, in denen eine Therapie mit Rosiglitazon plus Metformin mit einer Therapie Sulfonylharnstoff plus Metformin verglichen wurde.

**Gaber (2006), Khanolkar (2008), Hamann (2008), Bakris (2006):**

n= 50 bis 596;

Studiendauer 24 bis 52 Wochen

Unterschiede in der Mortalitätsrate lagen nicht vor.

Im Abschlussbericht des IQWiG wurden zwei Studien eingeschlossen, in denen eine Therapie mit Pioglitazon plus Metformin mit einer Therapie Sulfonylharnstoff plus Metformin verglichen wurde.

**Umpierrez (2006):** n=213; Studiendauer 26 Wochen

**Matthews & Charbonnel (2005) AD-4833/EC410:** n=630;

Studiendauer 52 Wochen + 52 Wochen

Unterschiede in der Mortalitätsrate lagen nicht vor bzw. wurden nicht angegeben. In der Studie von Matthews & Charbonnel bestand in der Kombination Pioglitazon plus

Metformin vs. der Kombination Sulfonylharnstoff plus Metformin eine signifikante Erhöhung kardialer unerwünschter Ereignisse.

**Dormandy et al.; Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial; The Lancet; October 2005**

In der PROactive-Studie wurden 5238 Typ-2-Diabetiker mit makrovaskulären Erkrankungen und einem nicht ausreichend eingestellten Blutzuckerspiegel zusätzlich zu der bestehenden Blutzucker senkenden Therapie mit Pioglitazon oder Placebo behandelt. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 34,5 Monate. Im Rahmen der Behandlung war eine Optimierung aller Therapieoptionen vorgesehen, um einen HbA1c-Zielwert von < 6,5 % zu erreichen. Dabei war auch die Gabe weiterer oraler Blutzucker-senkender Medikamente mit Ausnahme von Glitazonen erlaubt.

Als primäres Outcome wurde ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, kardialer Intervention (inkl. koronarer Bypassoperation oder PCI), größeren Beinamputationen oder einer Bypassoperation bzw. Revaskularisierung definiert. Des Weiteren wurde ein sekundärer kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall festgelegt.

Bezüglich der Therapieoptimierung mit und ohne Pioglitazon bestand für den primären kombinierten Endpunkt sowie für dessen Einzelkomponenten kein signifikanter Unterschied zwischen Pioglitazon und Placebo. Eine signifikante Reduktion konnte für den sekundären kombinierten Endpunkt ermittelt werden. In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit Schlaganfallanamnese vor Studienbeginn konnte bezüglich der Reduktion eines erneuten Auftretens eines Schlaganfalls ebenfalls ein signifikanter Unterschied für Pioglitazon vs. Placebo festgestellt werden.

In der PROactive-Studie zeigte sich in der Behandlungsgruppe mit Pioglitazon vs. Placebo ein verstärktes Auftreten von Hypoglykämien (28,3 % vs. 20,2 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer stärkeren Blutzuckersenkung (MWD -0,53 [95 % -KI -0,61; -0,45]). Des Weiteren kam es unter Pioglitazon zu einer signifikanten Erhöhung von Ödemen, einer Steigerung der Knochenfrakturen bei Frauen sowie einer Erhöhung des Körpergewichts.

Für das Auftreten einer Herzinsuffizienz als unerwünschtes Ereignis ergab sich für die Patienten unter Pioglitazontherapie in der PROactive-Studie eine statistisch signifikant höhere Rate schwerwiegender und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen.

## Zusammenfassung

Mit der UKPDS Studie liegen Langzeitdaten für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit Sulfonylharnstoffen, Metformin und Insulin vor.

Im Vergleich der PROactive Studie mit der UKPDS Studie zeigen sich keine vom IQWiG Abschlussbericht abweichenden Ergebnisse.

Für die Glitazone wurde vom IQWiG ein Zusatznutzen hinsichtlich der Reduktion von Hypoglykämien formuliert. Hinweise auf einen Zusatznutzen konnten in der PROactive-Studie für einen kombinierten sekundären Endpunkt (Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt)) sowie für eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit vorheriger Schlaganfallanamnese bezüglich der Vermeidung eines erneuten Auftretens eines Schlaganfalls für Pioglitazon vs. Placebo gezeigt werden. Dem gegenüber standen unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie schwerwiegende Herzinsuffizienzen, Knochenfrakturen bei Frauen, Ödembildungen, die unter der Behandlung mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin in der UKPDS Studie mit einer Beobachtungsdauer von 10 Jahren nicht aufgezeigt wurden.

## Beschluss:

keine Änderung

## 26. Einwand

### *Schadenpotential von Standardtherapeutika*

Das „Schadenpotential“ der üblicherweise als Standardtherapeutika geltenden Biguanide (Metformin) und der Sulfonylharnstoff-Präparate wird (mit Ausnahme der Hypoglykämien) völlig ignoriert.

Die **Biguanide** (z. B. Metformin) wurden 1978 wegen des hohen Schadenpotentials einer (meist tödlich verlaufenden) Laktatazidose aus dem Handel genommen, und ausschließlich das Metformin wurde später schrittweise mit entsprechenden Indikationseinschränkungen und Warnhinweisen wieder eingeführt.

Noch 1995 ließ sich laut Arzneitelegamm „die breite Empfehlung des Biguanids als Mittel der ersten Wahl angesichts der erheblichen Risiken mit Entschiedenheit nicht rechtfertigen [Arzneitelegamm 6/1995].

Metformin bleibt kontraindiziert bei einer Nierenfunktionseinschränkung (unter 60 ml/min KreatininCl.) und führt selbst zu einer Verschlechterung der im Alter per se eingeschränkten Nierenfunktion.

**Sulfonylharnstoff-Präparate** (z. B. Glibenclamid, Glimepirid) haben ebenfalls Einschränkungen bei Nierenfunktionsstörungen, zeigen kardiovaskuläre Nebenwirkungen (UK-PDS) und führen häufig zu Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Gerade die Hypoglykämien sind seit ACCORD [Gerstein 2008], ADVANCE [Patel 2008] und VADT [Duckworth 2009] als Indikator für kardiovaskuläre Risiken zu betrachten.

In der ACCORD-Studie zeigte sich, dass eine mit einer Steigerung der Häufigkeit von Hypoglykämien verbundene, intensivierete HbA1c-Senkung zu keiner Senkung des kardiovaskulären Risikos führte, jedoch zu einer erhöhten Mortalität, weswegen dieser Studienarm abgebrochen wurde [Gerstein 2008]. Die Ursache der erhöhten Mortalität ist letztendlich unklar, wobei vor allem schwere Hypoglykämien diskutiert werden [Dluhy 2008]

Demgegenüber stehen die Glitazone, die aufgrund ihres Wirkprinzips alleine zu keiner erhöhten Rate an Hypoglykämien führen.

## Bewertung:

### Metformin

Der Stellungnehmer weist auf das Schadenspotential einer Lactazidose hin. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung von Metformin tritt bei bestimmungsmäßigem Gebrauch sehr selten auf. In einem Cochrane Review<sup>44</sup> wurde kein erhöhtes Risiko für eine Lactazidose bei Metformin im Vergleich zu anderen Antihyperglykämika festgestellt.

In der UKPDS Studie<sup>45</sup>, mit einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren hat sich gezeigt, dass Metformin (HbA1c 7,4 %) im Vergleich zu einer konventionellen Therapie (HbA1c 8,0 %) bei übergewichtigen Diabetikern eine signifikante Reduktion bezüglich der Gesamtmortalität sowie der Diabetes-bezogenen Mortalität zeigt. Zudem verursacht es keine Hypoglykämien und führte nicht zu einem Gewichtsanstieg.

---

<sup>44</sup> Salpeter SR et al.; Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review); Cochrane Library 2009; Issue 4

<sup>45</sup> U.K. Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 34: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes; The Lancet, Vol 352, September 12, 1998

Nierenerkrankungen stellen in der Behandlung mit Metformin eine Gegenanzeige und keine unerwünschte Arzneimittelwirkung dar. Gegenanzeigen von Arzneimitteln sind grundsätzlich bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen.

### Sulfonylharnstoffe

Der Stellungnehmer weist auf Einschränkungen bei Nierenfunktionsstörungen, kardiovaskuläre Nebenwirkungen (UK-PDS), Gewichtszunahmen und Hypoglykämien hin.

Wie schon bei Metformin aufgeführt, ist die Einschränkung der Behandlung des Diabetes mit Sulfonylharnstoffen bei Vorhandensein von Nierenfunktionsstörungen als Gegenanzeige zu werten und entsprechend zu berücksichtigen.

Die Daten der UKPDS Studie weisen nicht auf kardiovaskuläre unerwünschte Arzneimittelwirkungen für Sulfonylharnstoffe hin.

In der UKPDS Studie<sup>46</sup> kam es unter der intensivierten Therapie vs. der konventionellen Therapie bezüglich der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zu einem Anstieg des Körpergewichts.

Der IQWiG Abschlussbericht (S. 195) beinhaltet Studien, in denen Glitazone mit Sulfonylharnstoffen verglichen werden. Die Zunahme des Körpergewichts unter Glitazonen ist entweder gleich den Sulfonylharnstoffen oder signifikant erhöht.

Unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen kann es zum Auftreten von Hypoglykämien kommen.

Der Stellungnehmer stellt auf Basis der Ergebnisse ACCORD [Gerstein 2008], ADVANCE [Patel 2008] und VADT [Duckworth 2009] Studien fest, dass Hypoglykämien als Indikator für kardiovaskuläre Risiken zu betrachten sind. Des Weiteren suggeriert der Stellungnehmer, dass das Auftreten schwerer Hypoglykämien die Mortalitätsrate erhöhen kann und somit vice versa Glitazone dieses Risiko mindern könnten. Belege für die Überlegenheit der Glitazone in inaktiv kontrollierten RCTs bezüglich der Absenkung des Mortalitätsrisikos oder einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse legt der Stellungnehmer nicht vor und wurden vom IQWiG nicht identifiziert.

Die vom Stellungnehmer genannten Studien (ACCORD, ADVANCE, VADT) sind ungeeignet um eine Aussage zum Zusammenhang zwischen einer Absenkung der Hypo-

---

<sup>46</sup> U.K. Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 33: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes; The Lancet, Vol 352, September 12, 1998

glykämierate mittels einer eindeutig festgelegten Medikation und der Absenkung der Mortalität oder des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse treffen zu können.

In diesen Studien werden intensivierete Therapien vs. Standardtherapien zur Absenkung der Blutzuckerspiegel miteinander verglichen. Zum Erreichen der unterschiedlichen Ziel-HbA1c Werte, wurden verschiedene Arzneimittel eingesetzt. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Arzneimittelgruppen in Bezug auf die Erzielung der Endpunkte (z.B. kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität) oder das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelereignissen.

Aussagen zu den Glitazonen lassen sich mittels dieser Studien nicht treffen.

**Beschluss:**

keine Änderung

## **Betrachtung der Glitazone als Klasse (Teil 2)**

### 27. Einwand

#### **Fehlende Differenzierung zwischen den beiden zugelassenen Glitazonen – Pioglitazon (Actos™) und Rosiglitazon (Avandia®)**

Während der IQWiG-Bericht hier zumindest in drei Kategorien einteilt (Nutzen/Schaden der Glitazone, von Pioglitazon, von Rosiglitazon) und dies auch bis zum Fazit einigermaßen (konsequent) versucht durchzuhalten, wirft die Beschlussvorlage des G-BA unkritisch beide Substanzen in einen Topf.

Spätestens seit der Publikation der Metaanalysen zur kardiovaskulären Sicherheit der Glitazone im Juni 2007 [NISSEN et al.] und im Oktober 2007 [LINCOFF et al.] werden die dabei evident gewordenen Unterschiede von der Fachwelt intensiv diskutiert. Basierend auf den o. g. Metaanalysen nahm die EMEA eine differenzierte Modifikation der Zulassungstexte vor [Fachinformation Actos™, Fachinformation Avandia®]

Obwohl für beide Glitazone der Nutzen in der Bewertung der EMEA höher steht als ein möglicher Schaden, liegen im Vergleich jedoch nur für Pioglitazon positive Ergebnisse aus einer kardiovaskulären Endpunktstudie, der PROactive Studie [Dormandy et al. 2005], vor. Damit ist Pioglitazon das einzige Glitazon, für das die EMEA in der Fachinformation feststellt, dass die Ergebnisse (der PROactive Studie) nahelegen, „dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitrissen verbunden sind“.

Beim genaueren Betrachten der Fachinformationen (hier insbesondere der Abschnitte zu „Gegenanzeigen“, „Unerwünschten Ereignissen“ bzw. „Warnhinweise“) fallen in den aktuellen Versionen größere Unterschiede auf, die diese unterschiedliche Datenlage reflektieren.

Zu nennen sind die unterschiedlichen kardialen Effekte und die Unterschiede in der Beeinflussung des Lipidprofils, die an anderer Stelle noch im Detail abgehandelt werden.

[...]

**Bewertung:**

Dem G-BA lagen durch den IQWiG Abschlussbericht Informationen zu Pioglitazon und Rosiglitazon vor. Eine differenzierte Betrachtung der Glitazone wurde vorgenommen.

Der Stellungnehmer verweist auf die Ergebnisse zweier Meta-Analysen sowie die PROactive Studie:

**Nissen et al.; Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007**

Bei der Arbeit von Nissen et al. handelt es sich um eine Meta-Analyse, in der 42 RCTs mit insgesamt 27.847 Diabetespatienten eingeschlossen wurden. In den Studien wurde Rosiglitazon mit Placebo oder einem Komparator verglichen. Die Meta-Analyse berücksichtigt RCTs, in denen Rosiglitazon außerhalb der Zulassung eingesetzt wurde.

Nissen et al. stellten unter Berücksichtigung dieser Studien eine erhöhte Herzinfarktrate [OR 1.43; CI 95 %: 1.03-1.98; p=0.03] und eine Borderline Signifikanz bezüglich der kardiovaskulären Mortalität [OR 1.64; CI 95 %: 0.98-2.74; p=0.06] für Rosiglitazon fest.

**Lincoff et al.; Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials.[see comment]. JAMA 2007**

In die Meta-Analyse von Lincoff et al. wurden 19 RCTs zu Pioglitazon mit insgesamt 16.390 Diabetespatienten eingeschlossen. In diesen Studien wurde Pioglitazon zum Teil außerhalb der Zulassung eingesetzt. Es wurden nur vom Hersteller Takeda finanzierte Studien berücksichtigt. 20 nicht vom Hersteller finanzierte Studien wurden ausgeschlossen. Bei diesem Vorgehen besteht die Gefahr eines Selektionsbias.

Der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) trat unter Pioglitazon seltener auf als in den Vergleichsgruppen (Placebo oder Komparator) [HR 0.82; CI 95 %: 0.72-0.94; p=0.05]. Dies entspricht den Ergebnissen der PROactive Studie, die in die Meta-Analyse eingeschlossen war. Für die Endpunkte Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt bestand kein signifikanter Unterschied.

Schwerwiegende Herzinsuffizienzen traten dagegen unter Pioglitazon häufiger auf als in den Vergleichsgruppen [HR 1.41; CI 95 %: 1.14-1.76; p=0.02].

**Dormandy et al.; Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005**

In der randomisierten, kontrollierten PROactive Studie erhielten 5.238 Diabetiker mit einem hohen kardiovaskulären Risiko zu ihrer bisherigen Blutzucker senkenden Therapie über eine mediane Studiendauer von 34,5 Monaten entweder Pioglitazon oder

Placebo. Bezüglich des Eintretens des primären Endpunktes (Kombination aus Tod, Herzinfarkt einschließlich stummer Infarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, Amputation oberhalb des Knöchels oder Revaskularisierung von Koronarien oder Beinarterien) lag kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen vor [HR 0.90; CI 95 %: 0.80-1.02; p=0.095]. Eine signifikante Reduktion lag für einen sekundären kombinierten Endpunkt vor (Kombination aus Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall; [HR 0.84; CI 95 %: 0.72-0.98; p=0.027]). Für die einzelnen Bestandteile der kombinierten Endpunkte lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Auch die PROactive Studie zeigt eine signifikante Erhöhung an Herzinsuffizienzen (inklusive Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Herzinsuffizienz) in der Pioglitazongruppe. Des Weiteren kommt es unter der Pioglitazonbehandlung zu einem signifikanten Anstieg des Körpergewichts und zur Erhöhung der Knochenfrakturrate bei Frauen.

Die Ergebnisse der PROactive Studie sind Bestandteil des IQWiG Abschlussberichts.

Beide Meta-Analysen sowie die PROactive Studie zeigen ein erhöhtes Schadenspotential auf. Sowohl für Rosiglitazon als auch für Pioglitazon besteht bei differenzierter Betrachtung der Wirkstoffe ein verstärktes Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

**Beschluss:**

keine Änderung

## 28. Einwand

### **Fachinformation (EMA) vs. Eigenbewertung (IQWiG) am Beispiel Frakturen**

Wie zufällig eine Bewertung des IQWiG jedoch werden kann, sei am Beispiel der für beide Glitazone in den EMA-Fachinformationen beschriebenen „Frakturen bei Frauen“ dargelegt.

In der Publikation der mit Rosiglitazon durchgeführten ADOPT-Studie [Kahn 2006] wurde in einem Addendum erstmals auf eine höhere Frakturrate bei Frauen im Vergleich zur Standardtherapie (Metformin, Sulfonylharnstoffe) hingewiesen. Eine entsprechende Auswertung der Daten zu Pioglitazon (hier insbesondere die PROactive-Studie) bestätigte dieses Potential auch hier.

Für beide Präparate wurden nach intensiver Evaluation durch die EMEA die informativen Texte ergänzt und die Ärzte mit einem Rote-Hand-Brief darüber informiert. [Zitat Actos™ FI: „bei Frauen mit Actos™ 2,6 % Frakturen vs. 1,7 % unter Vergleichsmedikation...“].

Während jedoch im IQWiG-Bericht die o. g. ADOPT-Studie aufgrund der IQWiG-eigenen Kategorisierung ausgeschlossen wurde, die PROactive-Studie mit Pioglitazon aber eingeschlossen war, erscheint dieses „Schadensmerkmal“ im **IQWiG-Fazit** nur unter „Schaden unter Pioglitazon“. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass das Thema „Fraktur und Rosiglitazon“ u. a. kurz auf S. 262 abgehandelt wird, jedoch mit dem Hinweis darauf, dass „eine entsprechende Auswertung für Rosiglitazon innerhalb des Zulassungsstatus nicht vorliegt“.

Dagegen stehen auch dem IQWiG bzw. dem G-BA die Texte der Fachinformationen sowie der (seinerzeit versandten) Rote-Hand-Briefe, die für beide Präparate hier plus/minus dasselbe Potential beschreiben, zur Verfügung.

Da jedoch dieser Punkt für Rosiglitazon im **Fazit** des IQWiG-Berichtes unerwähnt bleibt, wird er auch in den (Fazit-basierten) Schlussfolgerungen des G-BA nicht entsprechend gewürdigt.

Durch diese lückenhafte Bewertung durch den G-BA kommt es zu einer weiteren Verzerrung der Tatsachen.

#### Bewertung:

Der IQWiG Bericht basiert auf einer umfassenden Datenbasis. Studien, in denen Glitazone zulassungskonform eingesetzt wurden. Die Ergebnisse der Studien flossen in das Fazit des Abschlussberichts ein. Bezüglich des Schadenpotentials für Knochenfrakturen gab das IQWiG einen Hinweis für Pioglitazon für eine erhöhte Frakturrate bei Frauen, basierend auf der PROactive Studie und der PERISCOPE-Studie<sup>47</sup>.

In der ADOPT-Studie<sup>48;49</sup> wurde Rosiglitazon außerhalb der Zulassung eingesetzt. Das IQWiG stellte die ADOPT-Studie separat als Studie mit „unklarer Anwendbarkeit“ in Anlage I des Abschlussberichts dar. Wie der Stellungnehmer selber feststellt, lagen die Ergebnisse der ADOPT-Studie dem GBA somit vor.

---

<sup>47</sup> Nissen et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA 2008;

<sup>48</sup> Kahn et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006

<sup>49</sup> Kahn et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care 2008

### Zusammenfassung

Das Frakturrisiko für Pioglitazon ist anhand der zulassungskonformen PROactive Studie und der PERISCOPE-Studie belegt.

Das Frakturrisiko für Rosiglitazon zeigte sich in einer Studie außerhalb des Zulassungsbereichs (ADOPT-Studie). In der RECORD-Studie<sup>50</sup> wurde das erhöhte Frakturrisiko für Rosiglitazon bestätigt. (siehe auch Einwand 14)

Ein Widerspruch zur Fachinformation liegt nicht vor.

Für Rosiglitazon und Pioglitazon wurden Warnhinweise bezüglich Knochenfrakturen in Form eines Rote-Hand-Briefs erstellt.

### Beschluss:

keine Änderung

---

<sup>50</sup> Home et al.; Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial; The Lancet; June 2009

## **Verlust therapeutischer Optionen bei Glitazon-Verordnungsausschluss (Teil 2)**

### 29. Einwand

#### **Stellenwert der Glitazone in Therapierichtlinien**

[...]

Alle einschlägigen Therapierichtlinien oder Leitlinien der Fachgesellschaften, sowohl die im Inland als auch u. a. die NICE Guidance, honorieren dieses Prinzip durch eine entsprechende Berücksichtigung in den Therapieschemata.

Sowohl die kürzlich aktualisierte „Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft“ (Mai 2009) als auch das Update der „Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft“ [DDG Oktober 2008] räumen den Glitazonen in den unterschiedlichen Stufen der Behandlung den ihnen durch die Zulassung möglichen Stellenwert ein.

So erscheinen die Glitazone sowohl in der Monotherapie (bei Metformin-Kontraindikation/Unverträglichkeit), als auch als Add-on zu einer Metformintherapie.

Pioglitazon wird außerdem als weitere Option unter „Intensivierung der Insulintherapie“ aufgeführt.

Diese Zuordnung erfolgt evidenzbasiert unter Abwägung des Nutzen-/Schadenprofils.

[...]

#### **Bewertung:**

In der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft, in der „Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft“ (Mai 2009) sowie in der NICE Guideline werden sowohl Vor- als auch Nachteile der Glitazontherapie besprochen. In den dort zitierten Arbeiten wurden die Glitazone zum Teil außerhalb der Zulassung eingesetzt.

Die evidenzbasierte Leitlinie des NICE basiert auf einer systematischen Literaturrecherche und einem formalen Konsensusprozess. Glitazone werden anstelle von Sulfonylharnstoffen als Second-Line Behandlung zusätzlich zu Metformin empfohlen, wenn die Person ein Risiko für Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen aufweist sowie in Kombination mit Sulfonylharnstoffen bei Metforminunverträglichkeit bei un-

zureichender Blutzuckerkontrolle einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen. Weiterhin werden Glitazone in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen empfohlen, wenn eine Insulinanwendung z.B. aufgrund eines Hypoglykämierisikos nicht in Frage kommt. Die Empfehlungen enthalten jedoch keine Härtegrade oder Evidenzstufen.

Die Empfehlungen zum Einsatz der Glitazone in der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie in der „Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft“ (Mai 2009) basieren auf Basis des Zulassungsstatus. Eine durch Studien belegte Darstellung der Glitazone in einem Therapiealgorithmus, der eine Abwägung der Schadensaspekte beinhaltet, liegt nicht vor.

**Beschluss:**

keine Änderung

### 30. Einwand

#### **Indikationen, bei denen es keine Alternative zu Glitazonen gibt**

**Gemäß Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (siehe Fachinformation Actos™)** sind Glitazone bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zugelassen und hierbei sogar unersetzlich, da hier sowohl

- **Metformin** (KI bei Kreatinin Clearance < 60 ml/min!) als auch
- **Sulfonylharnstoffe** (KI bei schwerer Niereninsuffizienz) und
- **Gliptine** (nur bis KC 50 ml/min ohne Dosisreduktion einsetzbar)

eingeschränkt bzw. überhaupt nicht verwendet werden dürfen. Pioglitazon dagegen kann bis zu einer Kreatinin-Clearance von 4 ml/min **ohne** Dosisanpassung gegeben werden!

[Referenzen: Fachinformationen Actos™, Metformin, Glimepirid, Januvia®]

Entsprechend wird auch seitens der EMEA herausgestellt, dass es in der klinischen Praxis einen „unmet medical need“ für Patienten mit Metforminintoleranz bzw. mit einer Kontraindikation gegenüber Metformin gibt, die von einer Therapie mit Pioglitazon profitieren können [EPAR Actos EMEA 2004].

Damit stellen die Glitazone für dieses Patientenkollektiv eine unverzichtbare Therapieoption dar.

Diese Einschätzung wird auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in ihrer Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht „Glitazone“ geteilt [Anlage Stellungnahme DDG Juli 2008].

Gerade die Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $< 30$  ml/min KreaCl) profitieren besonders von einer Therapie mit Glitazonen, wie eine Auswertung solcher Patienten aus der PROactive Studie bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte ergeben hat [Schneider 2008].

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

Bewertung einer Blutzucker senkenden Therapie bei Niereninsuffizienz: siehe Einwand 15

#### Beschluss:

keine Änderung

## **Inkonsistenzen in den G-BA-Entscheidungen zu oralen Antidiabetika** **(Teil 2)**

### **31. Einwand**

In seinen bisherigen „Therapiehinweisen“ zu den neuen DPP-IV Inhibitoren Sitagliptin (z. B. Januvia®) und Vildagliptin (Galvus®) hat der G-BA diese Präparate eindeutig in 3. Line nach den Glitazonen positioniert: Die Gliptine sollen erst nach Metformin und (wo die Indikation besteht) nach den Glitazonen zum Einsatz kommen.

Dadurch wird auch durch den G-BA der Stellenwert der Glitazone im therapeutischen Spektrum der Typ 2-Diabetestherapie anerkannt.

#### **Bewertung:**

Mit dem IQWiG Abschlussbericht zu den Glitazonen steht eine aktuelle Evidenzlage des Nutzens und des Schadens der Glitazone zur Verfügung.

Die in der Vergangenheit erstellten Therapiehinweise zu den Gliptinen (Vildagliptin, Sitagliptin), Glitazonen sowie der Therapiehinweis zu Exenatide werden dem Stand der Arzneimittelrichtlinie angepasst.

#### **Beschluss:**

keine Änderung

## **Nebenwirkungspotential: Eine differenzierte Betrachtung ist notwendig (Teil 3a)**

### 32. Einwand

#### **Ödeme und Herzinsuffizienz**

Zu den möglichen unerwünschten Effekten einer Glitazon-Behandlung gehört die Ausbildung von Ödemen. Vor allem periphere Ödeme (Knöchelödeme) werden beobachtet. Dies trifft insbesondere für die Kombinationstherapie mit Insulin zu [Erdmann 2009]. Die Volumenretention, die in einigen Fällen in einer Ödembildung resultiert, spiegelt das Funktionsprinzip der Substanzgruppe wider: die Verbesserung der Insulinwirkung.

Zu bedenken ist, dass auch Insulin eine Flüssigkeitsretention verursacht. Bei einer größeren zusätzlichen Volumenbelastung kann das Auftreten einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz häufiger sein. Sowohl unter Insulin als auch bei Therapie mit anderen oralen Antidiabetika wie Metformin und Sulfonylharnstoffen wurden vermehrt Herzinsuffizienzen beobachtet [Scherthner et al. 2009]. Datenauswertungen haben ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko für herzinsuffiziente Typ 2 Diabetiker gezeigt, die mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelt wurden [Eurich et al. 2007, Margolis et al. 2008].

#### **Bewertung:**

Im IQWiG Abschlussbericht zu den Glitazonen werden Hinweise bezüglich eines erhöhten Auftretens von Ödemen und Herzinsuffizienzen genannt.

Eine erhöhte Ödemrate unter Glitazonen lag sowohl für Placebo- als auch aktiv-kontrollierte Studien (Komparator: Sulfonylharnstoffe oder Insulin) vor. Es kommt somit auch unabhängig von einer Insulintherapie zum verstärkten Auftreten von Ödemen unter einer Glitazontherapie.

Auch das erhöhte Auftreten von Herzinsuffizienzen ist durch RCTs belegt. In der PROactive Studie (Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Placebo) sowie in der RECORD Studie (Rosiglitazon plus Metformin oder Sulfonylharnstoff vs. Metformin/Sulfonylharnstoff) traten unter der Glitazontherapie signifikant häufiger Herzinsuffizienzen auf.

**Eurich et al.; benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review; BMJ; Vol. 335; September 2007**

Bei der Arbeit von Eurich et al. handelt es sich um einen systematischen Review. Es wurden 8 Studien erfasst, in denen bei Diabetespatienten mit einer Herzinsuffizienz die Rate an Krankenhauseinweisungen oder die Gesamtmortalitätsrate ermittelt wurde. Dabei handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie, zwei post hoc Subgruppenanalysen, vier retrospektive Kohortenstudien und um eine prospektive Kohortenstudie. Diese Studien bergen ein hohes Risiko für Confounding. Eine differenzierte Beschreibung der einzelnen Patientenkollektive oder der Studienmedikation liegt nicht vor. Die Studienergebnisse sind zum Teil inkonsistent.

Es lassen sich keine eindeutigen Schlussfolgerungen ziehen bezüglich des Einsatzes von einzelnen Antidiabetika und dem damit verbundenen Risiko einer Krankenhauseinweisung oder der Erhöhung der Mortalitätsrate.

**Magolis et al.; Association between serious ischemic cardiac outcomes and medication use to treat diabetes; Pharmacoepidemiology and Drug Safety; May 2008**

Bei der Arbeit von Margolis et al. handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Es erfolgte eine Auswertung von Krankenberichten der General Practice Research Database für 63.759 Diabetiker. Es wurde die codierte Medikation (Insulin, Sulfonylharnstoffe, Metformin, Glinide, Glitazone) sowie das Auftreten von schweren atherosklerotischen Gefäßerkrankungen bei Diabetikern erfasst (ebenfalls codiert) und ins Verhältnis gesetzt.

Es wird kein direkter Zusammenhang zwischen der Einnahme eines definierten Medikamentes und dem Auftreten eines Ereignisses dargestellt. Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven bezüglich der verschiedenen Antidiabetika können nur bedingt berücksichtigt werden. Retrospektive Sekundärdatenanalysen besitzen ein hohes Risiko für die Verzerrung der Ergebnisse.

**Schernthaler et al.; Herausforderung Diabetestherapie: Effekte der Glitazone jenseits der Blutzuckerkontrolle; Dtsch med Wochenschr; 2009**

**Erdmann; Herzinsuffizienz unter Glitazonen – was wissen wir heute?; Dtsch med Wochenschr; 2009**

Bei den Arbeiten von Schernthaler et al. 2009 und Erdmann 2009 handelt es sich um nicht systematische Übersichtsarbeiten.

Die Arbeiten von Eurich et al., Magolis et al., Schernthaler et al. und Erdmann beinhalten Studien minderer Evidenzlevel. Eindeutige Rückschlüsse auf Mortalitätsraten unter definierter Medikation können auf Basis dieser Arbeiten nicht getroffen werden.

## Beschluss:

keine Änderung

## 33. Einwand

### Ödeme und Herzinsuffizienz

Aktuelle Daten legen nahe, dass die **Bedeutung der Herzinsuffizienz bei Glitazon-behandelten Patienten eine gesonderte Betrachtung erfordert** [Erdmann 2009]: Trotz erhöhtem Herzinsuffizienzrisiko scheinen die betroffenen Patienten eine vergleichsweise gute Prognose zu haben, die wesentlich von der bekannten Morbiditäts- und Mortalitätsrate für herzinsuffiziente Typ 2 Diabetiker abweicht. Eine aktuell zu diesem Thema publizierte Übersichtsarbeit kommt anhand der relevanten publizierten Studien zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Die klinische Manifestation einer Herzinsuffizienz wird unter Glitazonen im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika häufiger beobachtet. Hierbei kann es sich um die Demaskierung einer bereits bestehenden kompensierten Herzinsuffizienz handeln [Erdmann 2009].
- Es besteht keine Korrelation zwischen dem Auftreten peripherer Ödeme (z. B. Knöchelödeme) und dem Risiko oder der Schwere einer Herzinsuffizienz [Erdmann 2009].
- Die kardiale Struktur und Funktion werden unter einer Glitazontherapie auch bei bestehender Herzinsuffizienz nicht beeinträchtigt [Erdmann 2009].
- **Trotz Anstieg der Herzinsuffizienz-Rate bleibt die Mortalität unter einer Glitazontherapie unverändert bzw. nimmt tendenziell leicht ab** [Erdmann 2009].
- Mit Pioglitazon kann eine Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes auch bei herzinsuffizienten Patienten erreicht werden [Erdmann 2009].

Die Endpunktstudie PROactive liefert wichtige Outcome-Daten von Typ 2 Diabetikern, die in dem knapp 3-jährigen Beobachtungszeitraum eine manifeste Herzinsuffizienz entwickelten: Die Gesamtsterblichkeit in dieser Patientengruppe lag unter Pioglitazon tendenziell etwas niedriger als unter Plazebo (26,8% vs. 34,3%;  $p = 0,1338$ ). Bei der kombinierten Ereignisrate aus Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall profitierte die Pioglitazongruppe im Vergleich zu Plazebo signifikant (34,9% vs. 47,2%;  $p = 0,025$ ) [Erdmann und Charbonnel et al. 2007].

## Bewertung:

### **Erdmann, Herzinsuffizienzen unter Glitazonen, Was wissen wir heute; Dtscht Med. Wochenschr; 2009**

Bei dem Artikel von Erdmann handelt es sich um eine Übersichtsarbeit. Ein evidenzbasiertes Vorgehen zur Erstellung der Arbeiten ist nicht ersichtlich.

Für Rosiglitazon<sup>51</sup> sowie für Pioglitazon<sup>52</sup> zeigt sich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer (schwerwiegenden) Herzinsuffizienz.

Das IQWiG stellt in seinem Abschlussbericht (S. 250) bezüglich der möglichen Ursache einer Herzinsuffizienz unter einer Glitazonbehandlung folgendes fest:

*„Zusammenfassend zeigt sich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer (schwerwiegenden) Herzinsuffizienz unter einer Glitazonbehandlung. Die Ursache für die Entstehung solch einer Herzinsuffizienz unter einer Behandlung mit Glitazonen kann anhand der vorliegenden Daten nicht befriedigend geklärt werden. **Auch wenn es unter Glitazontherapie nicht zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz kommt, so wurde in der PROactive-Studie doch gezeigt, dass Patienten unter Pioglitazon vermehrt im Krankenhaus wegen einer Herzinsuffizienz behandelt werden mussten. Das bedeutet, dass auch unter Studienbedingungen auftretende Herzinsuffizienzen nicht so gut kontrolliert werden konnten, dass eine Krankenhauseinweisung verhindert wurde.** Möglicherweise führen die durch eine Glitazonbehandlung hervorgerufenen Ereignisse zu Verschlechterungen, denen in der Regelversorgung diagnostisch-therapeutisch nicht adäquat genug begegnet werden kann. Da Patienten mit Diabetes häufig subklinische kardiale Dysfunktionen und eine herabgesetzte kardiale Reserve aufweisen, besteht die Gefahr, dass durch eine Glitazonbehandlung eine Herzinsuffizienz aus ihrer Latenz gehoben, verstärkt oder aus einem kompensierten in einen dekompenzierten Zustand überführt wird.“ (Hervorhebung durch den Zitierenden)*

---

<sup>51</sup> Home et al.; Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial; The Lancet; June 2009

<sup>52</sup> Dormandy et al.; Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial; The Lancet; October 2005

## Beschluss:

keine Änderung

## 34. Einwand

### **Ödeme und Herzinsuffizienz**

Drei große Metaanalysen bestätigen, dass unter Glitazonen zwar häufiger Anzeichen einer Herzinsuffizienz auftreten, dies jedoch ohne Einfluss auf die kardiovaskuläre oder Gesamtmortalität bleibt [Schernthaler et al. 2009]. Auch hier wurde für Pioglitazon im Gegenteil eine Tendenz zur Prognoseverbesserung beobachtet: Die Endpunkte Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall traten insgesamt seltener auf [Lincoff et al. 2007].

Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Kohortenstudie aus den USA dokumentierte das Auftreten von Herzinsuffizienzen bei 19.171 Typ 2 Diabetikern (78.442 Patientenjahre Follow-up). Alle Patienten waren mit oralen Antidiabetika behandelt; 23,9% hatten mindestens eine Glitazon-Verschreibung erhalten. Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, dass **unter Pioglitazon im Vergleich zu Rosiglitazon signifikant weniger Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz** beobachtet wurden ( $p = 0,013$ ) [Habib et al. 2009]. Eine im Jahr 2007 publizierte Studie hatte ebenfalls einen Unterschied zwischen beiden Glitazonen gefunden. Auch hier lag die Zahl von Herzinsuffizienz-Ereignissen bei Pioglitazon-behandelten Patienten niedriger als unter einer Rosiglitazon-Therapie, allerdings erreichte dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz (RR 1,32 vs. 2,41;  $p = 0,07$ ) [Lago et al. 2007].

## Bewertung:

Der Stellungnehmer verweist auf die Ergebnisse von drei Meta-Analysen.

### **Lincoff et al.; Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; JAMA; September 2007**

In die Arbeit von Lincoff et al. wurden 19 RCTs zu Pioglitazon mit insgesamt 16.390 Diabetespatienten eingeschlossen. Die PROactive Studie mit über 5.000 Patienten ist Bestandteil der Meta-Analyse. Es wurden nur vom Hersteller Takeda finanzierte Studien berücksichtigt. 20 nicht vom Hersteller finanzierte Studien wurden ausgeschlossen. Bei diesem Vorgehen besteht die Gefahr eines Selektionsbias. Die Studiendauer der einzelnen RCT lag zum Teil unter 24 Wochen.

**Lago et al.; Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes given thiazolidindiones: a meta-analysis of randomised clinical trials; The Lancet; September 2007**

In die Arbeit von Lago et al. wurden 7 RCTs zu Glitazonen (2 Studien zu Pioglitazon, 3 Studien zu Rosiglitazon) mit insgesamt 20.191 Patienten eingeschlossen, in denen explizit Angaben zum Auftreten von Herzinsuffizienzen und kardiovaskulärer Mortalität vorkamen. Drei der 7 Studien besaßen eine Studiendauer < 24 Wochen.

**Shing et al.; Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone; JAMA; September 2007**

In die Arbeit von Singh et al. wurden vier RCTs zu Rosiglitazon mit insgesamt 14.291 Patienten eingeschlossen.

In den Meta-Analysen von Lincoff et al., Lago et al. und Singh et al. wurden Studien eingeschlossen, in denen die Glitazone nicht indikationsgerecht eingesetzt wurden.

Ergebnisse der Meta-Analysen

In der Meta-Analyse von Lincoff et al.<sup>53</sup> lagen für die Endpunkte Tod [HR 0.92; p=0.38], Schlaganfall [HR 0.80; p=0.09] und Herzinfarkt [HR 0.81; p=0.08] keine signifikanten Unterschiede vor.

In der Arbeit von Singh et al.<sup>54</sup> traten statistisch signifikant häufiger Herzinfarkte [RR 1.42; p=0.02] unter der Rosiglitazon-Behandlung bei gleichzeitig nicht signifikantem Unterschied bezüglich der kardiovaskulären Mortalität [RR 0.90; p=0.53] auf.

In der Arbeit von Lago et al.<sup>55</sup> lag ein nicht signifikantes Ergebnis bezüglich der Häufigkeit kardiovaskulärer Mortalität für Glitazone vor [RR 0.93; p=0.68].

Die vom Stellungnehmer aufgeführten Meta-Analysen von Lincoff et al.; Lago et al. und Singh et al. zeigen alle eine signifikante Zunahme von (schweren) Herzinsuffizienzen durch eine Glitazontherapie (Lincoff et al.: HR 1.41 [p=0.02] / Lago et al.: RR 1.72 [p=0.002] / Singh et al.: RR 2.09 [p<0.01]).

Aufgrund der unklaren Anwendbarkeit der eingeschlossenen Studien, resultierend aus der zulassungsüberschreitenden Anwendung der Glitazone und der zum Teil kurzen

---

<sup>53</sup> Lincoff et al.; Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; JAMA; September 2007

<sup>54</sup> Shing et al.; Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone; JAMA; September 2007

<sup>55</sup> Lago et al.; Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidindiones: a meta-analysis of randomised clinical trials; The Lancet; September 2007

Studiendauer und der Gefahr eines Selektionsbias bei Lincoff et al. sind die Meta-Analysen zur Bewertung der Glitazone nicht oder nur begrenzt geeignet.

Die vom Stellungnehmer eingereichte retrospektive Kohortenstudie von **Habib et al. 2009** basiert auf der Auswertung von Sekundärdaten. Ergebnisse aus retrospektiven Kohortenstudien besitzen ein hohes Risiko für Bias und stellen einen niederen Evidenzgrad dar.

Das Auftreten von Herzinsuffizienzen ist eine erhebliche schädliche Nebenwirkung der Glitazone; unabhängig des Einflusses auf die kardiovaskuläre oder Gesamtmortalität. Das Auftreten von Herzinsuffizienzen wurde neben den Meta-Analysen auch in indikationskonformen randomisierten klinischen Studien zu Rosiglitazon und Pioglitazon gezeigt.

Sowohl Rosiglitazon als auch Pioglitazon weisen dieses hohe Schadenspotential auf. Eine Differenzierung zwischen den Wirkstoffen ist deshalb nicht relevant.

Beschluss:

keine Änderung

### 35. Einwand

#### **Gewichtszunahme**

Die Einnahme von Glitazonen kann bei unzureichender diätetischer Kontrolle mit einem Gewichtsanstieg verbunden sein. Dieser liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie unter der Therapie mit einem Sulfonylharnstoff und korreliert mit der Verbesserung der Glykämiekontrolle (Absenkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes). Untersuchungen konnten zeigen, dass die Gewichtszunahme unter Glitazonen vorwiegend durch vermehrtes subkutanes Fettgewebe bedingt ist, während **das viszerale und intrahepatische Fett sogar abnimmt**. Das viszerale Fett (= inneres Bauchfett) gilt aus gesundheitlicher Sicht als besonders problematisch: Es produziert in größerer Menge Substanzen, die eine Insulinresistenz fördern und den Atheroskleroseprozess in den Gefäßen beschleunigen. Glitazone verringern das Bauchfett und das intrahepatische Fett (Fettgewebe in der Leber), während das stoffwechsellinaktivere – und damit weniger problematische – subkutane Fett zunimmt [s. Fachinformation Actos<sup>TM</sup>, Miyazaki et al. 2002].

## Bewertung:

Im IQWiG Abschlussbericht lag in fast allen Studien eine statistisch signifikante Erhöhung des Körpergewichts für die Glitazone im Vergleich zu Placebo oder oralen Antidiabetika vor.

### **Miyazaki et al.; Effect of Pioglitazon on Abdominal Fat Distribution and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients; Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(6); 2002**

Die Studie von Miyazaki et al. untersucht eine Umverteilung von viszeralem und intrahepatischem zu subkutanem Fettgewebe durch die Behandlung mit Glitazonen. Es handelt sich um eine Studie an 14 Typ 2 Diabetikern über eine Studiendauer von 16 Wochen. Die Probanden nahmen innerhalb der 16 Wochen an Körpergewicht zu. Die Umverteilung des Fettgewebes wurde mittels Kernspintomographie erfasst. Klinische Endpunkte wurden nicht erhoben.

Bei der Umverteilung des Fettgewebes handelt es sich nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt nach § 35b SGB V (Patienten-Nutzen).

## Beschluss:

keine Änderung

## Zusatznutzen: Es gibt Unterschiede zw. den Glitazonen (Teil 3a)

### 36. Einwand

#### **Die Endergebnisse der RECORD-Studie**

Nach der Veröffentlichung einer Metaanalyse im Jahr 2007 stand die Substanz Rosiglitazon im Verdacht, das Herzinfarktisiko bei Typ 2 Diabetikern zu erhöhen. In der Analyse hatte man 42 Studien mit mehr als 28.000 Patienten ausgewertet: In den Rosiglitazon-Gruppen wurden 86 Herzinfarkte registriert, in den Kontroll-Gruppen 72. Die Signifikanz für den Unterschied lag im Grenzbereich [Nissen 2007]. Die im Juni 2009 publizierten Endergebnisse der Outcome-Studie RECORD haben diesen Verdacht entkräftet. **Allerdings zeigte sich unter der Behandlung mit Rosiglitazon auch kein besonderer kardiovaskulärer Nutzen.** In der Gesamtschau belegen die Endergebnisse der RECORD-Studie bei 4.447 Typ 2 Diabetikern und einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 5,5 Jahren, dass die Behandlung mit Rosiglitazon trotz mehr Herzinsuffizienz-Fällen das Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen oder herzkreislaufbedingte Sterbefälle im Vergleich zu Sulfonylharnstoff und Metformin nicht erhöht [Home et al. 2009].

#### **Kardiovaskulärer Zusatznutzen bisher nur in PROactive gezeigt**

**Die bisher einzige große Endpunktstudie, die für ein Antidiabetikum einen kardiovaskulären Zusatznutzen belegen konnte, ist PROactive.** An der Outcome-Studie mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 34,5 Monaten hatten 5.238 Typ 2 Diabetiker mit einer makrovaskulären Vorerkrankung teilgenommen. Die Anwendung von Pioglitazon zusätzlich zur Standardtherapie hatte den primären zusammengesetzten Endpunkt aus ‚Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, kardialer Intervention, Amputation oberhalb des Knöchels und Revaskularisierung an der unteren Extremität‘ gegenüber Placebo um 10 % reduziert, allerdings erreichte dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz. Demgegenüber wurde der sekundäre Endpunkt aus ‚**Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall**‘ statistisch signifikant um 16 % gesenkt [Dormandy et al. 2005]. Weitere Subgruppenanalysen aus der Studie bestätigen ein protektives Potential für das Antidiabetikum. So konnte das **Reinfarktisiko** bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Anamnese signifikant um 28%, bzw. die Ereignisrate für ein **akutes Koronarsyndrom** signifikant um 37% reduziert werden ( $p = 0,045$  bzw.  $p = 0,035$ ) [Erdmann und Dormandy et al. 2007]. Bei Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall ließ sich das Risiko für einen **Re-Apoplex** signifikant um 47% absenken ( $p = 0,008$ ) [Wilcox et al. 2007]. In einer weiteren differenzierten Analyse der PROactive-Daten bestätigte sich,

dass alle untersuchten Kombinationen kardiovaskulärer Endpunkte durch Pioglitazon signifikant reduziert wurden [Wilcox et al. 2008].

Eine Metaanalyse von 19 Studien (inklusive PROactive) mit über 16.000 Patienten liefert weitere Evidenz für einen wichtigen kardiovaskulären Zusatznutzen von Pioglitazon [Lincoff et al. 2007]. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse hatten zu einer Ergänzung der Fachinformation geführt: Hier wird bestätigt, dass **keine Bedenken für die kardiovaskuläre Verträglichkeit bei Langzeitanwendung von Pioglitazon** bestehen (Fachinformation Pioglitazon, European Pharmaceutical Assessment Report der EMEA).

[...]

Bewertung:

#### Kardiovaskulärer Nutzen von Rosiglitazon

In die Meta-Analyse von **Nissen et al.**<sup>56</sup> wurden 42 RCTs zu Rosiglitazon eingeschlossen (insgesamt 28.847 Patienten). In einem Teil der RCTs wurde Rosiglitazon außerhalb der Zulassung eingesetzt, darunter die ADOPT- und die DEAM-Studie, mit insgesamt etwa 9.600 Patienten.

Es kam unter Rosiglitazon signifikant häufiger zu Herzinfarkten [OR 1.43; p=0.03], die kardiovaskuläre Mortalität war knapp nicht signifikant erhöht [OR 1.64; p=0.06].

Die Ergebnisse der **RECORD Studie** wurden in Einwand 14 dargestellt. Bezüglich der vom IQWiG untersuchten patientenrelevanten Endpunkte wie Mortalität, makro- und mikrovaskulärer Folgekomplikationen konnte kein Vorteil einer Therapie mit Rosiglitazon in der RECORD Studie gezeigt werden. Dem gegenüber liegen ein vermehrtes Auftreten an Herzinsuffizienzen, Knochenbrüchen und ein deutlicher Anstieg des Körpergewichts unter der Therapie mit Rosiglitazon vor.

#### Kardiovaskulärer Nutzen von Pioglitazon

Die **PROactive** Studie ist Bestandteil des IQWiG Abschlussberichts. In der PROactive Studie wurde ein signifikanter Unterschied in der Pioglitazongruppe vs. Placebo für einen sekundären kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt [exkl. stiller MI], Schlaganfall) festgestellt. Dies wurde auch als Hinweis auf einen Zusatznutzen vom IQWiG aufgeführt und vom GBA berücksichtigt. Für den primären kombinierten Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom,

---

<sup>56</sup> Nissen et al.; Effect of Rosiglitazone on Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes; NEJM; June 2007

kardiale Intervention, Amputation oberhalb des Knöchels und Revaskularisierung an der unteren Extremität konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Für die als sekundäre Endpunkte definierten Einzelkomponenten des primären Endpunktes sowie für den sekundären kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“ bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsarmen.

Der Stellungnehmer nennt zwei Subgruppenanalysen aus der PROactive Studie.

**Wilcox et al.; Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke: Results From PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04); American Heart Association 2007**

**Erdmann et al.; The Effect of Pioglitazon on Recurrent Myocardial Infarction in 2,445 Patients With Type 2 Diabetes and Privious Myocardial Infarction; Journal of the American College od Cardiology 2007**

Es wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich Patienten durchgeführt, die vor Beginn der Studie einen Schlaganfall erlitten hatten. Eine weitere Subgruppenanalyse wurde hinsichtlich Patienten vorgenommen, bei denen eine Myokardanamnese vor Studienbeginn vorlag. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen wurden vom IQWiG im Abschlussbericht berücksichtigt.

*„Für Patienten, die bereits in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlitten hatten, konnte für keinen der vorab definierten Endpunkte eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe festgestellt werden. Es fand sich aber eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Schlaganfallanamnese für den Endpunkt Schlaganfall. In der entsprechenden Subgruppenanalyse zeigte sich bei Patienten mit vorherigem Schlaganfall ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon gegenüber einer Behandlung mit Placebo bei einer Hazard Ratio von 0,53.“ (Abschlussbericht S. 122)*

Das IQWiG stellte einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten, die bereits einen Schlaganfall ermittelt hatten, hinsichtlich eines erneuten Auftretens eines Schlaganfalls fest. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind bisher nicht in weiteren klinischen Studien belegt.

**Wilcox et al.; Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: Results From PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular PROactive (10); American Heart Journal 2008**

Wilcox et al. stellen kombinierte Endpunkte von „major adverse cardiovascular events“ (MACEs) aus der PROactive Studie dar. Die kombinierten Endpunkte setzen sich aus den Einzelkomponenten – Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiale Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom – zusammen. Von den insgesamt 7 kombinierten Endpunkten wurde nur der Endpunkt – kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (exkl. stiller MI), nicht tödlicher Schlaganfall – vorab definiert. 6 weitere Endpunkte wurden post hoc festgelegt. Für den prädefinierten Endpunkt sowie für 4 weitere post hoc definierte kombinierte Endpunkte wurde eine statistische Signifikanz von Pioglitazon vs. Placebo festgestellt. Die Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte sowie der Endpunkt aus kardialer Mortalität und nicht tödlichem Myokardinfarkt weisen keine Signifikanz auf. Die Autoren weisen darauf hin, dass weitere randomisierte klinische Studien notwendig sind, um die Ergebnisse zu bestätigen.

**Lincoff et al.; Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Meta-analysis of Randomized Trials; JAMA September 2007**

In die Arbeit von Lincoff et al. wurden 19 RCTs zu Pioglitazon mit insgesamt 16.390 Diabetespatienten eingeschlossen. Darunter befanden sich Studien, in denen Pioglitazon nicht zulassungskonform eingesetzt wurden. Es wurden nur vom Hersteller Takeda finanzierte Studien berücksichtigt. 20 nicht vom Hersteller finanzierte Studien wurden ausgeschlossen. Die Studiendauer der einzelnen RCTs lag zum Teil unter 24 Wochen.

Für die Endpunkte Herzinfarkt [HR 0.81; p=0.08] und Schlaganfall [HR 0.80; p=0.09] lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Pioglitazonbehandlung vs. Komparator vor. Es kam zu einer signifikanten Zunahme von schweren Herzinsuffizienzen durch eine Pioglitazontherapie [HR 1.41; p=0.02]. Bezüglich der Gesamtmortalität lag kein signifikanter Unterschied zwischen Pioglitazon und Kontrollgruppe vor.

Aufgrund der zum Teil nicht zulassungskonformen Anwendung von Pioglitazon und der Studiendauer < 24 Wochen in den eingeschlossenen Studien sowie der Möglichkeit eines Selektionsbias in der Studienauswahl, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Meta-Analyse auf eine indikationsgerechte Langzeitanwendung als nicht gesichert anzusehen.

**ACTOS™ 30 mg Fachinformation; Stand der Fachinformation 20. August 2007**

In der Fachinformation wird bezüglich der Einschätzung der kardiovaskulären Verträglichkeit bei der Langzeitanwendung auf Ergebnisse der PROactive Studie verwiesen.

*„Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitrisiken verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht [...]“*

### Zusammenfassung

Der Stellungnehmer bezieht sich in der Darstellung des kardiovaskulären Nutzens von Rosiglitazon und Pioglitazon auf Meta-Analysen mit unklarer bzw. nicht gegebener Anwendbarkeit.

Die vom Stellungnehmer dargelegten RCTs zeigen keinen vom IQWiG nicht berücksichtigten Zusatznutzen für Pioglitazon.

Das Schadenspotential von Rosiglitazon und Pioglitazon in den aufgeführten RCTs (RECORD-Studie, PROactiv Studie) entspricht den Aussagen des IQWiG Abschlussbericht.

### Beschluss:

keine Änderung

## 37. Einwand

### **Prognose-relevant für Herzkreislaufereignisse: Die Blutfettwerte**

Mindestens zwei Drittel aller Typ 2 Diabetiker weisen zusätzlich eine Dyslipidämie auf. Typisch sind erhöhte Triglyzeridspiegel, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin und ein erhöhter Anteil an Small Dense LDL. Die ungünstige Lipidkonstellation trägt zum hohen kardiovaskulären Risiko in dieser Patientengruppe entscheidend bei und ist Prognose-relevant für das Auftreten von Ereignissen wie Herzinfarkt und Schlaganfall.

Pioglitazon beeinflusst den Fettstoffwechsel positiv: Das kardioprotektive HDL-Cholesterin wird erhöht und die Spiegel freier Fettsäuren, die Triglyzeride und das hoch atherogene Small Dense LDL werden abgesenkt. Der Effekt auf den LDL-Gesamtcholesterinspiegel ist variabel und meistens gering.

In der Vergangenheit haben direkte Vergleichsuntersuchungen gezeigt, dass es konsistente Unterschiede zwischen der Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon hinsichtlich der Lipid-Veränderungen gibt. Pioglitazon zeigt einen durchgängig günstigen Einfluss auf Triglyzeridspiegel, HDL-Cholesterin und Small Dense LDL. Das Wirkprofil von Rosiglitazon weist zum Teil in eine andere Richtung: Die Triglyzeride bleiben weitgehend unverändert, die Erhöhung der HDL-Werte ist weniger ausgeprägt und das LDL-Cholesterin steigt in einigen Fällen deutlich an [Deeg et al. 2007, Goldberg et al. 2005].

**Der unterschiedliche Einfluss auf das Lipidprofil ist einer der Bereiche, wo Glitazone kaum Klasseneffekte zeigen, sondern in ihrer Wirkung substanzspezifisch variieren.** Gerade im Hinblick auf das hohe kardiovaskuläre Risiko des Typ 2 Diabetikers ein entscheidender Bereich, da die Verbesserung der Dyslipidämie für die gesundheitliche Prognose essentiell ist.

#### Bewertung:

Blutfettwerte werden als Surrogatparameter für klinisch relevante kardiovaskuläre Endpunkte genutzt.

Der Stellungnehmer weist auf einen Unterschied zwischen Pioglitazon und Rosiglitazon hinsichtlich einer unterschiedlichen Beeinflussung verschiedener Blutfettwerte hin.

#### **Goldberg et al.; A Comparison of Lipid and Glycemic Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone in Patients With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia; Diabetes Care 2005**

In der randomisierten klinischen Studie wurde über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen Pioglitazon (n=400) vs. Rosiglitazon (n=402) hinsichtlich einer Änderung der Triglyzeride, HDL und LDL-Cholesterin untersucht.

Es kam zu einer signifikanten Reduktion der Triglyzeridwerte und des LDL Cholesterin sowie zu einem signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterin unter Pioglitazon vs. Rosiglitazon.

#### **Deeg et al.; Pioglitazone and Rosiglitazone Have Different Effects on Serum Lipoprotein Particle Concentrations and Sizes in Patients With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia; Diabetes Care 2007**

In der doppelblinden, randomisierten klinischen Studie wurde über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen Pioglitazon (n=333) vs. Rosiglitazon (n=325) bezüglich einer Änderung der VDL, HDL und LDL-Cholesterin Werte untersucht.

Es kam zu einer stärkeren Reduktion des LDL Cholesterins und des VDL Cholesterins sowie zu einem Anstieg des HDL-Cholesterin unter Pioglitazon vs. Rosiglitazon.

Die Studien zeigen keinen klinisch bedeutsamen Effekt der Glitazone auf patientenrelevante Endpunkte.

Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen stehen unter Berücksichtigung der Ausprägung und des Schweregrades nicht medikamentöse sowie verschiedene medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung.

**Beschluss:**

keine Änderung

## 38. Einwand

### **Pioglitazon und Rosiglitazon: Unterschiede auch auf molekularer Ebene**

Rosiglitazon und Pioglitazon gehören der gemeinsamen Substanzklasse der Thiazolidindione mit chemisch verwandten Molekülstrukturen an. Dies bedingt Gemeinsamkeiten, wie zum Beispiel die direkte Beeinflussung von Insulinresistenz als Wirkprinzip. Neben den Ähnlichkeiten gibt es aber auch eine Reihe differierender Effekte, die sich

- auf molekularer Ebene,
  - in den klinischen Laborbefunden (insbesondere bei der Beeinflussung der Dyslipidämie) und
  - in den klinischen Endpunkten (kardiovaskuläre Risikoreduktion unter Pioglitazon, fehlender bzw. bisher nicht bestätigter Zusatznutzen unter Rosiglitazon)
- widerspiegeln.

Beide Glitazone entfalten ihre Wirkung über den Zellkernrezeptor PPAR $\gamma$  – dem Master-Regulator für Insulinresistenz, Glukose- und Lipidstoffwechsel. Auch bei der Steuerung der Gefäßfunktion spielt dieser Rezeptor eine wichtige Rolle. Die Stimulation von PPAR $\gamma$  führt zu einer Zunahme der Insulinempfindlichkeit der Zellen. Auf metabolischer Ebene („metabolische Insulinresistenz“) lässt sich so eine Verbesserung der Hyperglykämie erreichen. Auf vaskulärer Ebene („vaskuläre Insulinresistenz“) resultieren aus der PPAR $\gamma$ -Aktivierung antiatherosklerotische Effekte, die auf einer antientzündlichen, vasodilatatorischen und antiproliferativen Wirkung in der Gefäßwand beruhen. Auch wenn die

Stimulation von PPAR $\gamma$  durch Glitazone generell mit einer Reduktion von Insulinresistenz verbunden ist, gibt es **Unterschiede im Gesamt-Wirksamkeitsspektrum, die von der Molekülstruktur des jeweils bindenden Glitazon-Liganden abhängen**. Entsprechend bewirken Rosiglitazon und Pioglitazon sowohl eine Aktivierung gemeinsamer als auch unterschiedlicher Gene und nachfolgender Proteinmuster [Camp et al. 2000, Tian et al. 2004]: Beide Substanzen aktivieren gleichermaßen eine Reihe von Genen (Klasseneffekte), während andere Gene einer substanzspezifischen Regulation unterliegen (substanzspezifische Effekte) [Hsiao et al. 2004]. Die Ähnlichkeiten und Unterschiede in der Molekülstruktur beider Liganden bedingen, dass das grundlegende Wirkprinzip von Rosiglitazon und Pioglitazon zwar sehr ähnlich ist, einzelne Aspekte im Gesamt-Wirksamkeitsspektrum aber durchaus differieren können.

#### Bewertung:

Für die Glitazone wurde eine vergleichende Nutzenbewertung nach § 35b SGB V durchgeführt. Zur Beurteilung des Patienten-Nutzens sind patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen. Pharmakodynamische Aspekte sind nicht Bestandteil einer Nutzenbewertung.

#### Beschluss:

keine Änderung

## Der kardiovaskuläre Zusatznutzen ist von entscheidender Bedeutung (Teil 3a)

### 39. Einwand

[...]

Der typische Typ 2 Diabetiker ist metabolischer und kardiovaskulärer Patient in einer Person – ein Aspekt, der bei der medikamentösen Betreuung immer wichtiger wird. **Zu beachten ist, dass selbst bei optimierter lipidsenkender und antihypertensiver Therapie für viele Typ 2 Diabetiker eine bedrohliche kardiovaskuläre Risikolücke verbleibt.**

Die aktuellen Ergebnisse der Studien ACCORD [Gerstein et al. 2008] und ADVANCE [Patel et al. 2008] bestätigen, dass **eine blutzuckersenkende Therapie allein nicht ausreicht, um das massiv erhöhte Herz-Kreislauf-Risiko in dieser Patientengruppe zu reduzieren.** Die Langzeitergebnisse der UKPDS-Nachbeobachtung konnten zwar zeigen, dass eine frühzeitige intensivierete BZ-Einstellung das kardiovaskuläre Outcome durchaus positiv verändern kann – der Effekt auf Endpunkte wurde aber erst nach einem relativ langen Zeitraum von ein bis zwei Jahrzehnten signifikant [Holman et al. 2008].

Erstmalig wurde in der PROactive-Studie der kardiovaskuläre Zusatznutzen einer anti-diabetischen Einzelsubstanz (Pioglitazon) beim Typ 2 Diabetes nachgewiesen. Hier zeigte sich bereits nach knapp 3 Jahren ein makrovaskulärer Benefit (s. o.). Die in PROactive beobachtete kardiovaskuläre Risikoreduktion unter Pioglitazon lässt sich nicht mit einer reinen Blutzuckersenkung erklären. Vielmehr ist davon auszugehen, dass sich der makrovaskuläre Nutzen auf die vielfältigen pleiotropen Effekte der Pioglitazon-Behandlung zurückführen lässt: Durch klinische Studien bestätigt sind bisher die Reduktion von Insulinresistenz, günstige Veränderungen des Lipoproteinspektrums und eine Verbesserung der Werte für die Endothelfunktion und für Biomarker der subklinischen Inflammation (s. auch Anhang) [Zietemann et al. 2008]. **Diese Zusatznutzen von Pioglitazon lassen sich durch keine andere antidiabetische Substanzklasse (auch nicht durch Metformin) ersetzen.**

Bewertung:

**Dormandy et al.; Secondary Prevention of macrovascular events in Patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events: a randomized controlled trial; the lancet; 2005**

Die PROactive Studie wurde zur Nutzenbewertung vom IQWiG in den Abschlussbericht eingeschlossen. Auf Basis einer Subgruppenanalyse von Patienten mit vorheriger Schlaganfallanamnese sowie einer Reduktion eines kombinierten sekundären Endpunktes (Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall) unter Pioglitazon-Behandlung vs. Placebo, stellte das IQWiG Hinweise auf einen Zusatznutzen fest.

Den Hinweisen auf einen Zusatznutzen einer Therapie mit Pioglitazon ist der größere Schaden gegenüberzustellen. Besonders relevant ist dabei der Hinweis auf eine erhöhte Rate schwerwiegender und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen und Knochenfrakturen.

Der Stellungnehmer verweist auf substanzspezifische Eigenschaften von Pioglitazon, die zur positiven Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte beitragen sollen. Bei den aufgeführten Parametern, Insulinresistenz, Lipoproteinspektrum, Endothelfunktion, Biomarker der subklinischen Inflammation handelt es sich um Surrogate. Ein Beleg für einen klinischen gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Beeinflussung der Surrogate und Biomarker und der Verminderung von kardiovaskulären Endpunkten liegt nicht vor.

In den vom Stellungnehmer genannten ACCORD und ADVANCE-Studie wurde Glitazone im Rahmen verschiedener Therapieregime zur Erzielung der HbA1c Zielwerte eingesetzt. Eine separate Betrachtung der Glitazone in Bezug auf das Erreichen patientenrelevanter Endpunkte wurde nicht vorgenommen.

In der Nachbeobachtungsstudie zur UKPDS Studie [Holman et al. 2008] ist ein Einsatz von Glitazonen nicht erkennbar.

Die Studien zeigen keinen Zusammenhang zwischen dem Einfluss der Glitazone auf Surrogate oder Biomarker (Reduktion von Insulinresistenz, günstige Veränderungen des Lipoproteinspektrums und eine Verbesserung der Werte für die Endothelfunktion und für Biomarker der subklinischen Inflammation) und einer Reduktion patientenrelevanter Endpunkte.

#### Beschluss:

keine Änderung

## **Auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion profitieren (Teil 3a)**

### 40. Einwand

Rund 40% aller Typ 2 Diabetiker entwickeln eine Mikroalbuminurie, die das früheste klinische Zeichen der diabetischen Nephropathie ist. In den letzten Jahrzehnten stieg die Zahl der Typ 2 Diabetiker mit Niereninsuffizienz dramatisch an. Die adäquate Behandlung der Betroffenen ist eine Herausforderung, weil einige Antidiabetika kontraindiziert sind (wie Metformin) oder in ihrer Dosis reduziert werden müssen (z. B. die meisten Sulfonylharnstoffe, Glinide). Der Einsatz einer Glitazon-Therapie ist bei diesen Patienten unproblematisch: Laut Fachinformation kann Pioglitazon bis zu einer Kreatinin-Clearance von 4ml/min ohne Dosisanpassung eingesetzt werden, Rosiglitazon bis zu einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min.

Die diabetische Nephropathie ist auch ein starker Prädiktor für makrovaskuläre Komplikationen: Typ 2 Diabetiker mit Nephropathie haben ein besonders hohes Risiko für Herz-Kreislaufereignisse. Eine post-hoc durchgeführte Analyse der PROactive-Daten zeigt, dass Pioglitazon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>) das Risiko für den sekundären Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall signifikant um 34% absenken konnte [Schneider et al. 2008].

### Bewertung:

Zur Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 bei gleichzeitig eingeschränkter Nierenfunktion stehen wie im Einwand 15 bereits dargestellt, in Abhängigkeit des Schweregrades der Nierenfunktionsstörung neben den Glitazonen weitere Therapieoptionen zur Verfügung.

### **Schneider et al.; Effect of Pioglitazone on Cardiovascular Outcome in Diabetes and Chronic Kidney Disease; J Am Soc Nephrol.; 2008**

Bei der Arbeit von Schneider et al. handelt es sich um eine post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse der PROactive Studie. Von den insgesamt 5.154 eingeschlossenen Typ 2 Diabetikern lag bei 597 Patienten zu Studienbeginn eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (GFR < 60 ml/min pro 1.73 m<sup>2</sup>). Das primäre Outcome war der in der PROactive Studie definierte kombinierte Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, Amputation oberhalb des Knöchels und Revaskularisierung an der unteren Extremität. Weiterhin wurde der sekundäre kombinierte Endpunkt der PROactive Studie, bestehend aus Tod, nicht tödlichem

Schlaganfall und nicht tödlichem Myokardinfarkt betrachtet. Für den sekundären Endpunkt wurde ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Pioglitazon vs. Placebo ermittelt. Bezüglich des Auftretens des primären kombinierten Endpunktes bestand kein signifikanter Unterschied.

Dem IQWiG lag die Arbeit von Schneider et al. vor. Das IQWiG stellte fest, dass *„keine Interaktion zwischen der Nierenfunktion zu Studienbeginn und dem Pioglitazoneffekt für den primären ( $p = 0,192$ ) und sekundären Endpunkt ( $p = 0,178$ ) gezeigt wurde. Somit war der Effekt von Pioglitazon im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Patienten mit und ohne Einschränkung der Nierenfunktion nicht unterschiedlich ausgeprägt.“*

Aufgrund des nicht-signifikanten Interaktionstests ist das Ergebnis der vorliegenden Subgruppenanalyse ungeeignet, um valide Aussagen bezüglich des Einflusses von Pioglitazon auf das Auftreten makrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen zu treffen.

Beschluss:

keine Änderung

## Erste Daten aus der Versorgungsforschung (Teil 3a)

### 41. Einwand

Die wissenschaftliche Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Therapieverfahrens ist die randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT). Vor allem Endpunktstudien gelten als richtungweisend. Eine wichtige Ergänzung stellt die Versorgungsforschung dar, die weitere Informationen zum Nutzen einer therapeutischen Intervention in der medizinischen Routineversorgung liefert. Im Mittelpunkt stehen unter anderem folgende Fragestellungen:

- Gibt es Veränderungen bei den ärztlichen Leistungen, die in Anspruch genommen werden?
- Gibt es Veränderungen bei den Krankenhauseinweisungen?
- Wie sieht die Kosten-Nutzen-Relation aus?

**Erste Daten aus der Versorgungsforschung bestätigen ein günstiges Profil von Glitazonen auch in der Versorgungsrealität.** Danach zeichnen sich folgende Trends ab: Der Einsatz eines Glitazons ist im Vergleich zu anderen Antidiabetika langfristig mit einer geringeren Inanspruchnahme von ärztlichen Leistungen und mit einer niedrigeren Hospitalisierungsrate verbunden. Je nach nationenspezifischer Berechnungsgrundlage gleichen die hierdurch eingesparten finanziellen Ressourcen die höheren Medikamentenkosten größtenteils aus oder führen – über einen längeren Zeitraum betrachtet – möglicherweise sogar zu einer Verringerung der Gesamtausgaben [Balkrishnan et al. 2006, Kalsekar et al. 2006, Münscher et al. 2004].

### Bewertung:

**Balkrishnan et al.; Outcomes associated with introduction of thiolidinedione therapy in Medicaid enrolled patients with type 2 diabetes: retrospective analysis; Current Medical Research And Opinion; 2006**

**Kalsekar et al.; Utilization and Costs for Compliant Patients Initiating Therapy With Pioglitazone or Rosiglitazone Versus Insulin in a Medicaid Fee-for-Service Population; J Manag Care Pharm.2006**

Bei den Arbeiten von Balkrishnan et al. und Kalseka et al. handelt es sich um Sekundärdatenanalysen. Es wurden retrospektiv aus Datenbanken amerikanischer Gesundheitsprogramme Typ 2 Diabetiker mittels ICD Codierung identifiziert und die verordneten Arzneimittel unter Verwendung des National Drug Codes ermittelt.

**Münscher et al.; Die Compact-Studie: Pioglitazon und Insulin in der Behandlung von Patienten mit Typ-2 Diabetes – eine medizinische und pharmakoökonomische Analyse; Zeitschrift für angewandte Diabetologie; 2004**

Bei der Compact-Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte, nicht-randomisierte Beobachtungsstudie. Die Auswahl der Patienten, die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen und die Dosis wurden durch den behandelnden Arzt festgelegt. Das primäre Outcome wurde als Veränderung des HbA1c Wertes definiert.

Die Bewertung der Glitazone erfolgt im Rahmen der Nutzenbewertung auf Basis qualitativ hochwertiger RCTs.

Nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin besitzen Sekundärdatenanalysen sowie nicht randomisierte Beobachtungsstudien niedrigere Evidenzstufen der Klassen IIb bzw. III. Studien niedrigerer Evidenzstufen weisen eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen systematischer Verzerrungen auf. Es besteht ein großes Risiko, dass die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt ist.

Zudem sind gesundheitsökonomische Bewertungen nicht Bestandteil einer Nutzenbewertung nach § 35b SGB V.

**Beschluss:**

keine Änderung

## Pioglitazon hat international einen wichtigen Stellenwert (Teil 3a)

### 42. Einwand

[...]

Die **American Diabetes Association (ADA)** und die **European Association for the Study of Diabetes (EASD)** haben Anfang 2009 ein neues Konsensus-Statement zum Behandlungsalgorithmus beim Typ 2 Diabetes veröffentlicht. **Beide Diabetes-Gesellschaften sprechen sich für den Einsatz von Pioglitazon in der Diabetesbehandlung aus.** Hauptargumente sind der dauerhaftere Effekt auf die Glykämiekontrolle im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen, der günstige Effekt auf die Lipide unter Pioglitazon und die Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte, die durch die Outcome-Studie PROactive und durch eine Metaanalyse für Pioglitazon belegt ist. Rosiglitazon wurde nicht in die Therapieempfehlungen aufgenommen [Nathan et al. 2009].

Bewertung:

**Nathan et al.; Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes; Diabetes Care 2008**

Im Consensus-Statement (2009) der ADA und der „European Association for Study of Diabetes“ wird ein Therapiealgorithmus abgebildet, in dem zwischen erstrangigen und zweitrangigen Therapieoptionen unterschieden wird. Glitazone werden als zweitrangige Therapieoption eingestuft, deren Anwendung nur in besonderen klinischen Situationen zum Einsatz kommen sollte. Neben dem Einsatz von Pioglitazon werden weitere Therapiealternativen beschrieben. Es wird eine klare Empfehlung gegen den Einsatz von Rosiglitazon ausgesprochen.

#### ***less well-validated therapies***

*In selected clinical settings, this secondtier algorithm may be considered. Specifically, when hypoglycemia is particularly undesirable (e.g., in patients who have hazardous jobs), the addition of exenatide or pioglitazone may be considered. Rosiglitazone is not recommended. If promotion of weight loss is a major consideration and the A1C level is close to target ( $\leq 8.0\%$ ), exenatide is an option. If these interventions are not effective in achieving target A1C, or are not tolerated, addition*

*of a sulfonylurea could be considered. Alternatively, the tier two interventions should be stopped and basal insulin started.*

Bei dem Consensus-Statement handelt es sich nicht um eine evidenzbasierte Leitlinie.

Beschluss:

keine Änderung

## **Glitazone und Frakturen (Teil 3b)**

### 43. Einwand

[...]

#### **Bewertung der Frakturen durch die Zulassungsbehörde EMEA**

Im Jahr 2007 wurden Daten aus der ADOPT-Studie bekannt, aus denen hervorgeht, dass Frauen im Verlauf von 4 bis 6 Jahren unter Rosiglitazon signifikant häufiger Knochenbrüche erlitten als unter Metformin oder Glibenclamid. Diese Knochenbrüche traten hauptsächlich an den Extremitäten auf. Bei Männern war der Unterschied nicht signifikant. Eine Analyse der Daten zu Pioglitazon kam daraufhin zu einem ähnlichen Ergebnis, einer gesteigerten Frakturinzidenz für Frauen jedoch nicht für Männer. In Abstimmung mit EMEA und BfArM wurden daraufhin in den Fachinformationen von Rosiglitazon und Pioglitazon die Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen bzw. Nebenwirkungen um Informationen zu diesen Frakturen ergänzt. In die Fachinformation von Avandia wurde folgender Text aufgenommen:

„In einer randomisierten Langzeit-Monotherapiestudie (4 bis 6 Jahre) mit Patienten mit kürzlich diagnostiziertem Typ 2-Diabetes wurde eine erhöhte Inzidenz an Knochenbrüchen nach dem ersten Jahr der Behandlung bei Patientinnen, die Rosiglitazon einnahmen, festgestellt (9,3 %, 2,7 Patienten pro 100 Patientenjahre), verglichen mit Metformin (5,1 %, 1,5 Patienten pro 100 Patientenjahre) oder Glyburid/Glibenclamid (3,5 %, 1,3 Patienten pro 100 Patientenjahre). Das erhöhte Risiko blieb während des weiteren Studienverlaufs bestehen. Die Mehrzahl der Frakturen bei Frauen, die Rosiglitazon erhielten, betraf Fuß, Hand und Arm.“

In die Fachinformation von Actos wurde folgender Text aufgenommen:

„Frakturen wurden bei 2,6 % der Frauen beobachtet, die Pioglitazon einnahmen, verglichen mit 1,7 % bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation). Die errechnete Frakturinzidenz betrug 1,9 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei den mit Pioglitazon behandelten Frauen und 1,1 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergibt sich ein erhöhtes zusätzliches Frakturrisiko von 0,8 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen unter Pioglitazon.“

[...]

#### Bewertung:

Randomisierte kontrollierte klinische Studien belegen eine erhöhte Rate an Knochenfrakturen bei Frauen unter Rosiglitazon und Pioglitazon.

#### Knochenfrakturen unter Rosiglitazon

Bei der vom Stellungnehmer aufgeführten ADOPT Studie handelt es sich um eine Studie, in der Rosiglitazon nicht zulassungskonform eingesetzt wurde. Das IQWiG stellt die ADOPT Studie unter Studien mit unklarer Anwendbarkeit in Anlage I des Abschlussberichts dar. Die erhöhte Rate an Knochenfrakturen wurde für Rosiglitazon in der RECORD Studie bestätigt.

#### Knochenfrakturen unter Pioglitazon

Eine erhöhte Rate an Knochenfrakturen für Pioglitazon wird in der PROactive Studie und PERISCOPE Studie nachgewiesen. Die PROactive Studie und PERISCOPE Studie sind in dem IQWiG Abschlussbericht eingeschlossen. Das IQWiG formulierte einen Hinweis auf einen Schaden bezüglich des erhöhten Frakturrisikos bei Frauen.

Das Risiko einer erhöhten Frakturrate ist in randomisiert-kontrollierten Studien im Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika nachgewiesen und bedeutet sowohl für den einzelnen Patienten als auch in der systematischen Krankenversorgung in der GKV ein erhebliches Schadenspotential, da Frakturen insbesondere bei den hier betroffenen älteren Patienten in aller Regel mit einem hohem Verlust an Lebensqualität sowie der Gefahr von schwerwiegenden Folgeerkrankungen begleitet sind.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 44. Einwand

##### **Fazit**

Im Fazit der Angaben lässt sich somit festhalten, dass es unter Pioglitazon bei 100 über ein Jahr behandelten Frauen zu 0,8 zusätzlichen Frakturen vs. nicht pioglitazonbasierter Behandlung gekommen war (s. auch Hinweise in der Fachinformation). Insbesondere

schielen postmenopausale Frauen betroffen. Mit der Behandlung war eine Knochen-  
demineralisierung vorwiegend in den peripheren Gliedmaßen festgestellt worden. Auf  
vergleichbare Effekte bei Männern ergaben sich keine Hinweise. Frakturen sind als  
Nebenwirkungen auch von anderen Substanzklassen bekannt.

Protonenpumpenhemmer, die zur Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit  
eingesetzt werden, erhöhen das Frakturrisiko bei über einjähriger Therapiedauer um 44  
% (Yang et al. 2006 [10]). In einer weiteren Publikation wird ein erhöhtes Frakturrisiko  
unter Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmer beschrieben (Targownik et al. 2008  
[11]).

Auch unter oralen Anti-Koagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) steigt das Frakturrisiko  
signifikant an (Caraballo et al. 1999 [12], Rejnmark et al. 2007 [13]). Ebenso erhöhen  
antiepileptische Medikamente das Frakturrisiko (Vestergaard et al. 2004 [14]), ins-  
besondere bei Frauen (Souverein et al. 2006 [15]).

Keine dieser Substanzklassen wurde wegen der Frakturen von der Verordnung aus-  
geschlossen.

[...]

#### Bewertung:

Das IQWiG führte eine Nutzenbewertung nach § 35b SGB V durch. Es fand eine Be-  
wertung der Glitazone im Vergleich zu Placebo und oralen Antidiabetika statt. Arznei-  
mittel anderer Indikationen sind nicht Bestandteil der Nutzenbewertung.

#### Beschluss:

keine Änderung

### 3.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller

#### Vorbemerkungen

#### 45. Einwand

[...]

Nach unserer Überzeugung wäre ein solcher Verordnungsausschluss bereits **gesundheitspolitisch nicht zu rechtfertigen**, da er die Behandlungssituation der betroffenen Patienten entscheidend verschlechtern würde. Die Glitazone (Pioglitazon, Rosiglitazon) vervollständigen die bestehenden Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ II mit oralen Antidiabetika<sup>57</sup>, da sie vor allem bei Patienten in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, wenn eine Monotherapie mit Metformin nicht mehr ausreicht, oder bei Metformin-Unverträglichkeit eingesetzt werden.<sup>58</sup> Die verbleibenden oralen Therapiemöglichkeiten (Glinide, Alpha-Glukosidase-Hemmer, Gliptine) können jedoch die Glitazone nicht ersetzen.<sup>59</sup> Dies gilt insbesondere für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, für die keine andere orale antidiabetische Therapie in Deutschland zugelassen ist bzw. empfohlen wird.<sup>60</sup> Auch das bei Verwendung von Insulin bestehende Hypoglykämierisiko wird durch die Glitazone reduziert.<sup>61</sup> Die aktuellen Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft<sup>62</sup> sowie die Evidenz-basierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft<sup>63</sup> halten daher an Glitazonen folgerichtig als **notwendige Alternative zu den übrigen Therapieformen** fest.

---

<sup>57</sup> Siehe hierzu die Stellungnahme von Prof. Hanefeld, in: IQWiG, "Glitazone zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2", Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht, Auftrag A 05-05 A, Version 1.0, Stand: 15.09.2008, S. A 93,

<sup>58</sup> Vgl. hierzu die Fachinformationen zu Actos, Competact, Tandemact (Pioglitazon) einerseits, Avandia, Avandamet, Avaglim (Rosiglitazon)

<sup>59</sup> Vgl. *Bausch*, "Der GBA priorisiert – und schafft neue Risiken", Ärzte Zeitung vom 15. Juni 2009,; Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft vom 24. Juni 2009

<sup>60</sup> Vgl. Tabelle Einwand 16.

<sup>61</sup> Siehe *Bausch*, "Der GBA priorisiert - und schafft neue Risiken", Ärzte Zeitung vom 15. Juni 2009,

<sup>62</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, "Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2", 2. Auflage 2009, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) März 2009

<sup>63</sup> Deutsche Diabetes Gesellschaft, "Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2", Update der Evidenz-basierten Leitlinie vom Oktober 2008

## Bewertung:

Der Stellungnehmer verweist auf mangelnde Therapieoptionen vor allem bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz sowie bei einem bestehenden Hypoglykämierisiko bei der Verwendung von Insulin als Alternative zu Glitazonen.

### Behandlungsoptionen des Diabetes mellitus Typ 2 bei bestehender Niereninsuffizienz:

siehe Einwand 15

### Reduktion des Hypoglykämierisikos durch Glitazone im Vergleich zu Insulin

#### **Bausch, "Der GBA priorisiert - und schafft neue Risiken", Ärzte Zeitung vom 15. Juni 2009**

Bei dem Artikel handelt sich um einen Kommentar zur Entscheidung des G-BA bezüglich der Aufnahme der Glitazone in Anlage III der AM-RL.

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass Hypoglykämien einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen und nach Möglichkeit vermieden werden sollen. Hierbei müssen neben der Auswahl geeigneter Antidiabetika entscheidende Einflussfaktoren wie individuelle Blutzuckereinstellungen des Patienten (insbesondere die Zielwerte) und eine regelmäßige Patientenschulung mit Kooperation des Patienten beachtet werden. Durch diese nicht medikamentösen Maßnahmen kann ein Hypoglykämierisiko bereits verringert werden.

RCTs, die ein unterschiedliches Ausmaß der Häufigkeit und des Schweregrades von Hypoglykämien unter Insulin vs. Glitazon Behandlung beschreiben, werden nicht vorgelegt.

### Bewertung der Leitlinie der DDG und der Therapieempfehlung der AkdÄ

siehe Einwand 9

## Beschluss:

keine Änderung

#### 46. Einwand

Nicht ohne Grund wird auch im internationalen Vergleich (z.B. Großbritannien, Frankreich, Italien, Spanien, Schweden, Kanada) an der Erstattung der Glitazone festgehalten. Mit dem Verordnungsschluss der Glitazone würde daher den betroffenen Patientengruppen hierzulande eine notwendige Therapiealternative genommen. Der vfa wendet sich gegen einen **nationalen Alleingang**, der zu Lasten der Versicherten eine im internationalen Vergleich signifikante Verschlechterung der zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten schaffen würde. Ein solches Vorgehen wäre kaum mit den internationalen Standards der Evidenz-basierten Medizin vereinbar.

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 16

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 47. Einwand

Ein Verordnungsausschluss der Glitazone wäre aber nicht nur der Sache nach verfehlt; er stünde auch im **Widerspruch zu den gesetzlichen Vorgaben**. Ein Verordnungsausschluss der Glitazone wäre **rechtswidrig**, da bereits der vom G-BA für seine Entscheidung herangezogene Abschlussbericht des IQWiG<sup>64</sup> **ernsthafte Fehler** besitzt. Indem das IQWiG seinem Abschlussbericht nur Studien zugrunde gelegt hat, die die in Deutschland bestehende Zulassungssituation reflektieren, sind eine Vielzahl von relevanten Studien unberücksichtigt geblieben. Diese einseitige Materialauswahl hat indes zu einem "Zerrbild" zu Lasten des tatsächlich wesentlich breiter belegten Nutzens der Glitazone geführt. Selbst der durch die einbezogenen Studien belegte Nutzen der Glitazone ist zudem fehlerhaft beurteilt worden, indem die Bedeutung des anerkannten HbA1c-Wertes nicht adäquat beurteilt wurde. Auch die Bewertung der potentiellen

---

<sup>64</sup> IQWiG-Bericht – Jahr 2008 Nr. 40, "Glitazone zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2", Auftrag A 05-05 A, Version 1.0, Stand: 26.11.2008 ("**Abschlussbericht**"),

Risiken der Glitazone erfolgte in dem IQWiG-Abschlussbericht fehlerhaft. Insbesondere hat das IQWiG die tatsächliche Bewertungsgrundlage nur unzureichend ermittelt. Angesichts der Tatsache, dass der Abschlussbericht in erster Linie auf kardiovaskuläre Schäden abstellt, hätte es nahegelegen, den Sachverstand eines Kardiologen heranzuziehen. Wäre dies geschehen, wäre dem IQWiG aufgefallen, dass entsprechende Patienten in der Versorgungsrealität mit einer Komedikation behandelt werden, die in den eingeschlossenen Studien gerade nicht abgebildet werden.

#### Bewertung:

Die Inhalte und Aussagen des IQWiG Abschlussberichtes sowie die vom IQWiG im Berichtsplan festgelegte Methodik sind schlüssig und nachvollziehbar. (siehe Einwand 2, 11)

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 48. Einwand

Unabhängig davon, dass ein Versorgungsausschluss so auf einer fehlerhaften Bewertungsgrundlage beruhen und damit rechtswidrig wäre, würde er in jedem Fall die gesetzlichen Grenzen des dem G-BA zustehenden Entscheidungsspielraums nach § 92 Abs. 1 SGB V missachten. Durch einen Verordnungsausschluss würde gegen die **tatbestandliche Bindungswirkung** der Zulassungsentscheidung durch die EMEA verstoßen. In der **Rechtsprechung des Bundessozialgerichts** ist anerkannt, dass die Zulassungsentscheidung den G-BA insoweit bindet, als dort bereits über Gesichtspunkte entschieden wurde, die der G-BA nunmehr anders bewerten möchte.<sup>65</sup> Auf Grundlage des dem IQWiG vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnismaterials und der bekannten Risiken der Glitazone hat die EMEA erst kürzlich nochmals daran festgehalten<sup>66</sup>, dass die Glitazone bei Abwägung ihres Nutzens und ihrer Risiken vor dem Hintergrund anderer Therapiemöglichkeiten weiterhin als positiv zu bewerten sind. Wenn der G-BA demgegenüber davon ausgeht, dass bei einer solchen Abwägung dem Nutzen

<sup>65</sup> Vgl. hierzu BSGE 89, 184; 96, 261;

<sup>66</sup> Vgl. die Pressemitteilung "European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for rosiglitazone and pioglitazone" vom 18. Oktober 2007, EMEA/484277/2007,

der Glitazone ein "*überwiegendes Ausmaß an schädlichen Wirkungen*"<sup>67</sup> gegenüberstehe, so verstößt dies evident gegen die von der EMEA getroffene Entscheidung. Auf diese Weise verletzt der G-BA die gesetzlichen Grenzen seines (auch) durch die Zulassungsentscheidung des EMEA abgesteckten Ermessens.

#### Bewertung:

Wie bereits in der Bewertung zu Einwand 1 ausgeführt, ist der G-BA befugt, im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln diese auch unter dem Gesichtspunkt ihres Nutzen-Schaden-Verhältnisses vergleichend zu bewerten. Er kann dabei vor dem Hintergrund vom Arzneimittelrecht abweichender Bewertungs- und Entscheidungsgrundlagen zu dem Ergebnis gelangen, dass – ausgehend von der die Nutzenbewertung eines Arzneimittels prägenden Fragestellung nach dem systematischen Einsatz des zweckmäßigsten Arzneimittels – ein Arzneimittel oder eine Arzneimittelgruppe wegen eines im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ungünstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses in ihrer Verordnungsfähigkeit einzuschränken ist.

#### Beschluss:

keine Änderung

---

<sup>67</sup> Siehe Tragende Gründe zum Beschluss, S. 4,

## Defizite des IQWiG-Abschlussberichts

### 49. Einwand

#### **Einseitige/selektive Auswertung der Evidenz**

Der Abschlussbericht des IQWiG kann bereits deswegen nicht als Grundlage für einen Verordnungsausschluss durch den G-BA dienen, weil im Vergleich zu den 21 dort herangezogenen Studien **135 relevante Studien bzw. Veröffentlichungen ohne tragfähige Begründung ausgeschlossen** wurden.<sup>68</sup> Dieser Ausschluss basiert lediglich darauf, dass die Studien/Veröffentlichungen außerhalb des in Europa zugelassenen Anwendungsgebietes durchgeführt worden sind. Nachdem das IQWiG im ursprünglichen Berichtsplan einen derartigen Ausschluss noch nicht vorgenommen hatte<sup>69</sup>, hat es sich später auf den Standpunkt gestellt, die Nutzenbewertung der Glitazone erfolge "auftragsgemäß" im Rahmen des Zulassungsstatus.<sup>70</sup> Da die Glitazone in der Monotherapie nur bei solchen Patienten eingesetzt werden dürfen, bei denen eine Metformin-Unverträglichkeit bzw. eine entsprechende Kontraindikation besteht, müssten Studien, die die Glitazone als Monotherapie bei fehlender Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation einsetzen würden, unberücksichtigt bleiben. Das Resultat dieser Vorgehensweise ist drastisch: So hat das IQWiG alle relevanten Studien ausgeschlossen, bei denen die Glitazone als First-Line-Therapie – entweder allein oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen – eingesetzt wurden.

Die Begründung für dieses Vorgehen beruht auf einem **grundsätzlichen Denkfehler**. Das IQWiG verwechselt hier das **Ziel** der vom G-BA beauftragten Nutzenbewertung (Nutzen der Glitazone für die in Deutschland zugelassene Indikation) mit den **Mitteln** dieser Nutzenbewertung (Verwendung von Studien außerhalb/innerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikationen). Dadurch sind Studien nicht berücksichtigt worden, die zu einer anderen Nutzenbewertung durch das IQWiG hätten führen müssen. Insofern kann auch der Verordnungsausschluss der Glitazone auf Grundlage dieses Abschlussberichts selbst nur fehlerhaft sein.

---

<sup>68</sup> Siehe Abschlussbericht, S. 350 ff.

<sup>69</sup> Vgl. IQWiG, Berichtsplan zum Bericht "Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2", Version 1.0, Stand: 20. Mai 2005

<sup>70</sup> Vgl. IQWiG, Amendment 2 zum Berichtsplan "Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2", Auftrag A05/05-A vom 04. Oktober 2006, S. 3,

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 19

#### Beschluss:

keine Änderung

### 50. Einwand

#### *Rechtlicher Hintergrund der Beschränkung auf den Zulassungsstatus*

Zwar mag sich der vorliegende Auftrag des G-BA zur Nutzenbewertung der Glitazone auf die in Deutschland zugelassene Indikation der betroffenen Präparate beziehen. Dieses Auftragsziel ist jedoch von dem davon unabhängigen Gesichtspunkt zu unterscheiden, **mit welchen Studien** der Nutzen innerhalb der zugelassenen Indikation belegt werden kann. Dass beide Aspekte nicht notwendig miteinander einhergehen, zeigt sich gerade im vorliegenden Fall. Denn die ausgeschlossenen Studien weichen nur insofern vom Zulassungsstatus der Glitazone in Deutschland ab, als die Glitazone dort für ein **größeres Patientenkollektiv** klinisch getestet wurden, nämlich für solche Patienten, bei denen keine Metformin-Unverträglichkeit bzw. –Kontraindikation bekannt war. Wenn demgegenüber aufgrund einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch die EMA lediglich eine Second-Line-Therapie bei Metformin-Unverträglichkeit bzw. -kontraindikation zugelassen wird, erschließt sich nicht, warum diese – für die Wirksamkeit bzw. den Nutzen des Arzneimittels irrelevante – Tatsache für die Frage eine Rolle spielen sollte, welche Studien innerhalb der Nutzenbewertung herangezogen werden dürfen. Dies gilt umso mehr vor dem Hintergrund, dass aus den Grundsätzen der Evidenz-basierten Medizin folgt, dass stets die gesamte Evidenz im Sinne der bestverfügbaren Evidenz bei der Nutzenbewertung eines Arzneimittels heranzuziehen ist. Damit ist unvereinbar, wenn alle Studien außerhalb der Zulassung vom IQWiG per se ignoriert werden.

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 11

Beschluss:

keine Änderung

## 51. Einwand

### *Übertragbarkeit der ausgeschlossenen Studien auf die Zulassungssituation*

Dass die Erkenntnisse, die bei dem Einsatz von Glitazonen bei Probanden gewonnen wurden, die keine Metformin-Unverträglichkeit bzw. –kontraindikation besitzen, auch auf Patienten übertragbar sind, die eine solche Unverträglichkeit besitzen, ist nicht nur durch die betroffenen Mitgliedsunternehmen belegt<sup>71</sup>, sondern zudem auch von der EMEA selbst in ihrer Zulassungsentscheidung akzeptiert und dokumentiert worden<sup>72</sup>. Die EMEA hat auf der Grundlage von Studien, die die therapeutische Verwendung der Glitazone bei Probanden betreffen, die weder eine Metformin-Unverträglichkeit bzw. –kontraindikation besitzen, die Glitazone für Patienten zugelassen, **bei denen eine solche Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation vorliegt**. Damit hat sie eine auch für das IQWiG bindende Entscheidung getroffen, dass für diese Patientengruppen die eingereichten Zulassungsstudien einen entsprechenden Nutzen belegen. Andernfalls hätte die Zulassung ja insoweit überhaupt nicht erteilt werden können. Indem das IQWiG sich nunmehr auf den Standpunkt stellt, dass es an Belegen für eine derartige Übertragbarkeit fehle, wendet es sich also direkt gegen die von der EMEA vorgenommene Bewertung.

Es wäre im Übrigen auch **völlig unverhältnismäßig**, wenn die Hersteller nach einem Zulassungsverfahren faktisch dazu gezwungen würden, aufgrund einer einschränkenden Zulassungsentscheidung nochmals Studien durchzuführen, die eben gerade diese eingeschränkte Zulassungssituation reflektieren. Vielmehr müssen die Studien gemäß den Anforderungen der Zulassungsbehörden konzipiert bzw. durchgeführt und können später auch in den nationalen Nutzenbewertungen herangezogen werden. Würde man sich auf den Standpunkt des IQWiG stellen, wäre dies jedoch praktisch nicht möglich, da innerhalb des Zulassungsverfahrens stets eine Einschränkung des zugelassenen Patienten-

---

<sup>71</sup> Vgl. Stellungnahmen der Firma GlaxoSmithKline und Takeda zum Berichtsplan

<sup>72</sup> Vgl. EMEA, EPAR: Actos, Scientific Discussion.; EMEA, EPAR: Avandia, Scientific Discussion

kollektivs möglich ist und die zugrunde liegenden Studien dann nicht mehr verwendet werden könnten.

#### Bewertung:

Da die Zulassung eines Arzneimittels zugleich die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV beschreibt, ist es nicht zu beanstanden, wenn das IQWiG bei der Bewertung der untersuchten Arzneimittel auch prüft, ob die Arzneimittel in den Studien gemäß ihres Zulassungsstatus eingesetzt worden sind.

§ 35b Abs. 1 SGB V bezieht sich auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.

Der Stellungnehmer weist darauf hin, dass Ergebnisse aus Studien, die nicht zulassungskonform durchgeführt wurden, auf einen zulassungsgerechten Einsatz der Glitazone übertragbar wären. Dies gilt vor allem für Studien, in denen Glitazone in der Monotherapie ohne eine Metformin-Unverträglichkeit oder –Kontraindikationen bei den Probanden eingesetzt wurde.

Einen Beweis der Übertragbarkeit wird nicht angeführt.

Studien außerhalb der Zulassung wurden vom IQWiG als „Studien mit unklarer Anwendbarkeit“ im Anhang I des Abschlussberichts dargestellt und lagen somit dem Gemeinsamen Bundesausschuss vor.

Der Stellungnehmer führt keine Studien auf, die im IQWiG Bericht nicht dargestellt wurden.

#### Beschluss:

keine Änderung

## 52. Einwand

### **Fehlerhafte Bewertung der herangezogenen Evidenz**

Aus Sicht des vfa ist ferner zu bemängeln, dass das IQWiG sogar die in seine Nutzenbewertung einbezogenen Studien und den sich daraus ergebenden Nutzen/Schaden der Glitazone fehlerhaft bewertet hat.

### *Bedeutung des HbA1c-Wertes*

So hat das IQWiG in seinem Abschlussbericht als für die Studienbewertung relevante Zielgrößen nur selektierte patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, wie z.B. Gesamtmortalität, Erblindungen, hyperglykämie-bedingte Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität etc. Der HbA1c-Wert ist dagegen vom IQWiG zwar ebenfalls grundsätzlich genannt<sup>73</sup>, im Ergebnis aber kaum berücksichtigt worden. Das hat zu einem "Zerrbild" bei der Nutzenbewertung der Glitazone geführt. Es handelt sich bei dem genannten HbA1c-Wert um einen international **als Standard anerkannten Surrogatparameter**, der von der EMEA sogar als "*primary endpoint*"<sup>74</sup> anerkannt wird. Umso erstaunlicher ist es, dass das IQWiG – wie klar aus dem Fazit des Abschlussberichts hervorgeht<sup>75</sup> – selbst erkennen lässt, dass es diesem Surrogatparameter kaum Bedeutung beimisst und dementsprechend aus den Studien stammende, positive Effekte auf diesen Parameter nicht als (nennenswerten) positiven Nutzen anerkennt.

Auch hier gilt jedoch: Die Nutzenbewertung ist nach **internationalen Standards** der Evidenz-basierten Medizin durchzuführen; das umfasst logischerweise auch die Frage, welche Zielgrößen bei der Durchführung von Studien überhaupt als für den Nutzen bestimmende Faktoren anerkannt werden. Wenn sich das IQWiG hier in Widerspruch zur EMEA als Zulassungsbehörde sowie der scientific community setzt, ist dies weder nachvollziehbar noch für eine ausgewogene Nutzenbewertung angemessen und entspricht auch nicht den gesetzlichen Vorgaben.

### **Bewertung:**

Nach Kapitel 4 Abschnitt 2 § 6 Abs. 2 Verfahrensordnung ist für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität maßgeblich.

---

<sup>73</sup> Vgl. Abschlussbericht, S. 13: "*Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele, insbesondere auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, extrahiert.*"

<sup>74</sup> Siehe EMEA, Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Diabetes Mellitus, CPMP/EWP/1080/00, Abschnitt 2.3.3.3 S. 6.,

<sup>75</sup> Siehe Abschlussbericht, S. 268: "*Für Rosiglitazon gab es einen Hinweis auf einen Nutzen [...] Dieser Hinweis ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass sich der Vorteil lediglich bezogen auf den HbA1c-Wert [...] zeigte.*"

Der HbA1c Wert ist ein Effektivitätsparameter zur Ermittlung der Wirksamkeit eines Arzneimittels. Es handelt sich nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne einer Nutzenbewertung nach § 35b SGB V.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 53. Einwand

##### *Falscher Endpunkt*

In gleicher Weise wird der Nutzen der Glitazone deutlich unterbewertet, wenn das IQWiG die Endpunkte Hypoglykämien und Blutzuckersenkung in Zusammenhang mit Hypoglykämien als einen einzigen Endpunkt aufweist<sup>76</sup>, obschon es sich hierbei offensichtlich um **zwei verschiedene Parameter** handelt. Auf diese Weise wird im Ergebnis ein Beleg für eine geringere Rate von Hypoglykämien bei der Verwendung der Glitazone lediglich in einen Hinweis auf einen Nutzen umdefiniert. Das ist jedoch ein gravierender Unterschied, da das IQWiG auf Grundlage seiner eigenen Terminologie, wie sie in den "Allgemeinen Methoden"<sup>77</sup> festgelegt wird, von "Hinweisen" lediglich spricht, wenn es um solche Faktoren geht, die nicht die Voraussetzungen für einen wissenschaftlichen Beleg erfüllen. Schaut man in den Abschlussbericht des IQWiG, so lässt sich erkennen, dass das IQWiG selbst von

- zwei wissenschaftlich belegten Zusatzaspekten,
- fünf Hinweisen für einen Zusatznutzen und
- einem belegten Schadensaspekt sowie
- vier Hinweisen auf Schäden

ausgeht. Besteht bereits auf dieser Basis prima facie ein Übergewicht für eine positive Nutzenbewertung, so gilt dies selbstverständlich erst Recht, wenn man dem vom IQWiG unterbewerteten HbA1c-Wert sowie die fehlerhafte Zusammenziehung von Endpunkten berücksichtigt.

---

<sup>76</sup> Abschlussbericht, S. 268.

<sup>77</sup> IQWiG, "Allgemeine Methoden", Version 3.0 vom 27. Mai 2008, S. 32,

## Bewertung:

Das IQWiG beschreibt im Abschlussbericht die Vorgehensweise zur Bewertung von Hypoglykämien unter Berücksichtigung von HbA1c Werten wie folgt:

*„Ziel der Behandlung eines Typ-2-Diabetes-mellitus ist die langfristige Einstellung des Blutzuckers, wobei Hypoglykämien ( $BZ \leq 50$  mg/dL) vermieden werden sollen. In mehreren Interventionsstudien wurde gezeigt, dass niedrigere Blutzuckertherapieziele mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien einhergehen. Eine vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre daher möglicherweise alleine durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen. Die Interpretation beobachteter Hypoglykämieraten in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher blutzuckersenkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus. Aus diesem Grund können die langfristige Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c, und das Auftreten von Hypoglykämien nicht getrennt voneinander betrachtet werden.*

Die gemeinsame Betrachtung der Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung als fazitrelevanter Aspekt ist schlüssig und nachvollziehbar.

Die Bewertung der Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts erfolgte an Hand des Umfangs und des Schweregrads des Nutzens- und des Schadenspotentials der Glitazone im Vergleich zu Placebo und aktiven Komparatoren. Eine Gegenüberstellung der Nutzen- und Schadensaspekte in Form einer Aufsummierung der Ergebnisse ist unzweckmäßig.

## Beschluss:

keine Änderung

## Fehlerhafte Bewertungsentscheidung des G-BA

### 54. Einwand

[...]

Unabhängig davon wäre ein Verordnungsausschluss der Glitazone aber auch aus einem weiteren Grund **ermessensfehlerhaft und damit rechtswidrig**. Aufgrund der Gesetzmäßigkeit der Verwaltung hat sich jegliches Handeln im Rahmen der Gesetze zu halten. Auch für Ermessensentscheidungen gilt daher, dass sie die **gesetzlichen Grenzen des Ermessens** einhalten müssen.<sup>78</sup> Diese gesetzlichen Grenzen hat der G-BA mit seinem Beschluss überschritten. Die vom G-BA vorgenommen Bewertung, wonach bei den Glitazonen die schädlichen Wirkungen größer seien als ihr Nutzen, verstößt evident gegen die auch für den G-BA rechtsverbindliche zulassungsbehördliche Entscheidung der EMEA. Wenn die EMEA

- auf Grundlage der **identischen Schadensgesichtspunkte** bei einer Nutzen-Risiko-Abwägung zu dem Ergebnis kommt, dass die Glitazone
- **im Vergleich zu bestehenden Therapien** zuzulassen sind, und diese Entscheidung erst jüngst noch einmal bestätigt hat<sup>79</sup>,

so kann der G-BA hiervon nicht abweichen. Dazu im Einzelnen:

#### Bewertung:

Wie bereits in der Bewertung zu Einwand 1 ausgeführt, ist der G-BA befugt, im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln diese auch unter dem Gesichtspunkt ihres Nutzen-Schaden-Verhältnisses vergleichend zu bewerten. Er kann dabei vor dem Hintergrund vom Arzneimittelrecht abweichender Bewertungs- und Entscheidungsgrundlagen zu dem Ergebnis gelangen, dass – ausgehend von der die Nutzenbewertung eines Arzneimittels prägenden Fragestellung nach dem systematischen Einsatz des zweckmäßigsten Arzneimittels – ein Arzneimittel oder eine Arzneimittelgruppe wegen eines im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ungünstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses in ihrer Verordnungsfähigkeit einzuschränken ist.

---

<sup>78</sup> Vgl. § 54 Abs. 2 SGG; § 40 VwVfG,

<sup>79</sup> Vgl. die Pressemitteilung "European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for rosiglitazone and pioglitazone" vom 18. Oktober 2007, EMEA/484277/2007,

## Beschluss:

keine Änderung

## 55. Einwand

### *Umfang der Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung*

Die Bindungswirkung der behördlichen Zulassung von Arzneimitteln beruht auf der **materiellen Bestandskraft von Verwaltungsakten**. Verwaltungsakte von Behörden binden auch andere Behörden, soweit diese von der mit dem jeweiligen Verwaltungsakt getroffenen Entscheidung abweichen wollen. Es gilt daher grundsätzlich ein **verwaltungsrechtliches Abweichungsverbot** im Umfang der materiellen Bestandskraft des vorausgehenden Verwaltungsaktes.<sup>80</sup> Eine später entscheidende Behörde darf die bereits bindend entschiedene Frage daher nicht erneut prüfen, geschweige denn anders bewerten.<sup>81</sup> Diese bisweilen auch als **sog. Tatbestandswirkung** bezeichnete Bindung soll insbesondere der

- Verfahrensökonomie,
- Rechtssicherheit,
- Einheit und Klarheit der verwaltungsbehördlichen Entscheidungen und
- Sachkompetenz der Behörden.

Rechnung tragen. In der **Rechtsprechung des Bundessozialgerichts** ist daher anerkannt, dass die zulassungsbehördliche Entscheidung insoweit für die Bewertung des G-BA vorgreiflich ist und damit Tatbestandswirkung entfaltet, als die Entscheidung des G-BA sich auf sachlich identische Aspekte bezieht.<sup>82</sup> Ob dies der Fall ist, hängt nicht davon ab, ob der G-BA eher arzneimittelrechtliche Begriffe wie "Wirksamkeit", "Qualität" oder "Bedenklichkeit" verwendet. Vielmehr ist entscheidend, ob der G-BA in seiner Bewertung – unabhängig von der Wahl der Bezeichnung – einen bereits von der Zulassungsbehörde bewerteten Aspekt anders beurteilt und hierdurch **materiell** von der der Zulassungsentscheidung zugrundeliegenden Wertung der Zulassungsbehörde abweicht.

---

<sup>80</sup> Vgl. *Sachs*, in: Stelkens/Bonk/Sachs, VwVfG, § 43 Rn. 55,

<sup>81</sup> Vgl. *Sachs*, in: Stelkens/Bonk/Sachs, VwVfG, § 43 Rn. 41,

<sup>82</sup> Vgl. hierzu BSGE 89, 184; 96, 261;

## Bewertung:

Wie bereits in der Bewertung zu Einwand 1 ausgeführt, ist der G-BA befugt, im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln diese auch unter dem Gesichtspunkt ihres Nutzen-Schaden-Verhältnisses vergleichend zu bewerten. Er kann dabei vor dem Hintergrund vom Arzneimittelrecht abweichender Bewertungs- und Entscheidungsgrundlagen zu dem Ergebnis gelangen, dass – ausgehend von der die Nutzenbewertung eines Arzneimittels prägenden Fragestellung nach dem systematischen Einsatz des zweckmäßigsten Arzneimittels – ein Arzneimittel oder eine Arzneimittelgruppe wegen eines im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ungünstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses in ihrer Verordnungsfähigkeit einzuschränken ist.

## Beschluss:

keine Änderung

## 56. Einwand

### *Abweichung von der zulassungsbehördlichen Entscheidung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss*

Vor dem Hintergrund der dargelegten und in der Rechtsprechung des Bundessozialgericht anerkannten Bindungswirkung der zulassungsbehördlichen Entscheidung würde ein Verordnungsaußchluss durch den G-BA daher nur dann innerhalb der gesetzlichen Grenzen liegen, wenn darin keine Abweichung von der zulassungsbehördlichen Entscheidung zu sehen wäre. Nach Überzeugung des vfa ist dies jedoch gerade nicht der Fall. Die vom G-BA vorgenommene Bewertung auf Grundlage des IQWiG-Abschlussberichts verstößt in evidenter Weise gegen die von der EMEA auf **gleicher tatsächlicher Grundlage** und im **Vergleich zu bestehenden Therapiemöglichkeiten** vorgenommene **Nutzen-Risiko-Abwägung**, innerhalb derer die EMEA eindeutig zu dem Ergebnis gekommen ist, dass der Nutzen der Glitazone ihr Schadenspotential überwiegt. Dies wurde von der EMEA aktuell in Bezug auf zwei Medikationen wie folgt festgestellt:

So heißt es z.B. für Avandamet (Rosiglitazon):

*"Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) gelangte zu dem Schluss, dass die Vorteile von Avandamet für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes*

*mellitus gegenüber den Risiken überwiegen, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Avandamet zu erteilen.*"<sup>83</sup>

In gleicher Weise gilt z.B. für Tandemact (Pioglitazon):

*"Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) gelangte zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Pioglitazon und Glimepirid bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes nachgewiesen wurde, dass Tandemact die Behandlung vereinfacht und den Patienten zu einer besseren Einhaltung ihrer Therapie verhilft, wenn eine Kombination der Wirkstoffe notwendig ist. Er entschied, dass die Vorteile von Tandemact bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes bei Patienten, die Metformin nicht vertragen oder bei denen Metformin kontraindiziert ist und die bereits mit einer Kombination aus Pioglitazon und Glimepirid behandelt werden, gegenüber den Risiken überwiegen, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tandemact zu erteilen."*<sup>84</sup>

An dieser Einschätzung hat die EMEA erst kürzlich vor dem Hintergrund neuer Erkenntnisse zu potentiellen Risiken der Glitazone festgehalten. Angesichts neuer Informationen über Frakturen bei Frauen sowie der ischämischen Herzkrankheit entschied sich die EMEA im Mai 2007, erneut eine **vollständige Überprüfung der Nutzen und Risiken dieser Arzneimittel** durchzuführen.<sup>85</sup> Dieser Überprüfung lagen nach Auskunft der EMEA "*all available information on the benefits and risks of rosiglitazone and pioglitazone*" zugrunde. Dabei wurden klinische Studien, Metaanalysen, epidemiologische Studien, Daten der Unternehmen sowie der Pharmakovigilanz berücksichtigt.<sup>86</sup> Im Ergebnis kam die EMEA zu dem Schluss,

*"that the benefits of both rosiglitazone and pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes continue to outweigh their risks."*<sup>87</sup>

Diese Nutzen-Risiko-Abwägung der EMEA, die zu einer positiven Bewertung und am Festhalten der Zulassung der Glitazone geführt hat, unterscheidet sich nicht von derjenigen Abwägung, die der G-BA vorzunehmen hat. Auch die EMEA berücksichtigt bei dieser Abwägung selbstverständlich andere zur Verfügung stehende Therapiemöglichkeiten, um zu einer Abwägungsentscheidung zu gelangen. Anders wäre eine Nutzen-

---

<sup>83</sup> Siehe EMEA, EPAR: Avandamet, Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit,

<sup>84</sup> Siehe EMEA, EPAR: Tandemact, Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit,

<sup>85</sup> Siehe EMEA, Questions and Answers on the Benefits and Risks of Rosiglitazone and Pioglitazone, 18. Oktober 2007, EMEA/484464/2007, S. 2,

<sup>86</sup> Siehe EMEA, a.a.O.

<sup>87</sup> EMEA, a.a.O.

Risiko-Abwägung auch gar nicht möglich: Wie sollte auch anders eine wertende Abwägung stattfinden, wenn nicht durch Blick auf etablierte Therapien ein Maßstab dafür vorhanden wäre? Was bei einem festgestellten Nutzen eines Präparats als Risiko akzeptabel ist, entscheidet sich daher stets **mit Blick auf etablierte Therapien und deren Risiken**, also auf Grundlage des derzeitigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Zutreffend gilt daher nach der EMEA:

*"The concept of harmfulness and therapeutic efficacy can only be examined in relation to each other and have only **relative significance depending on the progress of scientific knowledge**"<sup>88</sup>.*

Wenn daher der G-BA seinen Verordnungsausschluss darauf stützt, dass dem Zusatznutzen der Glitazone "*ein überwiegendes Ausmaß an schädlichen Wirkungen gegenüber steht*", und die Glitazone "*im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen aufgrund ihrer Schadenspotentials therapeutisch unterlegen*" sind<sup>89</sup>, so steht dies in **krassem Gegensatz zur Zulassungsentscheidung** der EMEA. Die EMEA hat verbindlich entschieden, dass die Glitazone im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten eine sinnvolle Ergänzung darstellen können und daher ihr Nutzen ein mögliches Schadenspotential überwiegt. Davon kann der G-BA aufgrund der durch das Bundessozialgericht anerkannten Tatbestandswirkung der Zulassung nicht abweichen.

#### Bewertung:

Wie bereits in der Bewertung zu Einwand 1 ausgeführt, ist der G-BA befugt, im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln diese auch unter dem Gesichtspunkt ihres Nutzen-Schaden-Verhältnisses vergleichend zu bewerten. Er kann dabei vor dem Hintergrund vom Arzneimittelrecht abweichender Bewertungs- und Entscheidungsgrundlagen zu dem Ergebnis gelangen, dass – ausgehend von der die Nutzenbewertung eines Arzneimittels prägenden Fragestellung nach dem systematischen Einsatz des zweckmäßigsten Arzneimittels – ein Arzneimittel oder eine Arzneimittelgruppe wegen eines im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ungünstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses in ihrer Verordnungsfähigkeit einzuschränken ist.

#### Beschluss:

keine Änderung

---

<sup>88</sup> EU Standard of Medicinal Product Registration: Clinical Evaluation of Risk/Benefit – The roles of Comparator Studies, EMEA/119319/04 vom 21. Oktober 2004 [Hervorhebung von uns],

<sup>89</sup> Tragende Gründe zum Beschluss, S. 4.

## 57. Einwand

### *Langzeitnutzen*

Aber die vom G-BA zu treffenden Entscheidung ist auch deswegen fehlerhaft, weil sie auf eine unrichtigen Einschätzung des Langzeitnutzens der Glitazone im Vergleich zu anderen Therapieoptionen beruht. Der G-BA stellt sich auf den Standpunkt, dass die *"Langzeiteffekte der Glitazone generell nicht ausreichend untersucht sind"*<sup>90</sup>. Demgegenüber lägen für *"andere verfügbare orale Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 [...] bereits günstigere Langzeitergebnisse hinsichtlich des Nutzens und des Schadens vor."*<sup>91</sup> Es ist weder erkennbar, auf welche Therapiemöglichkeiten sich der G-BA insoweit bezieht noch auf welche Evidenz er die (vermeintliche) Unterlegenheit der Glitazone stützt. Insoweit lässt sich infolgedessen auch keineswegs eine Aussage dahin treffen, dass eine positive Nutzenbewertung für andere Therapieformen vorliege. Es ist insofern nicht nachvollziehbar, wie der G-BA trotz der Tatsache, dass andere Therapiemöglichkeiten ihren Nutzen bislang nicht belegen mussten, eben diese Therapien als vermeintlich wirksamer beurteilt. Eine Entscheidung des G-BA, die erkennbar die Glitazone im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten diskriminiert, kann von vornherein **keinen rechtlichen Bestand** haben.

### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 10

### Beschluss:

keine Änderung

---

<sup>90</sup> Tragende Gründe zum Beschluss, S. 5.

<sup>91</sup> Tragende Gründe zum Beschluss, S. 5.

### 3.4 Stellungnahme Professor Erdmann

#### 58. Einwand

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) stützt die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens auf den seit Ende 2008 vorliegenden Abschlussbericht zur Nutzenbewertung des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) zur **Glitazontherapie** des Diabetes mellitus Typ 2. Nach Ansicht des Gemeinsamen Bundesausschusses wird den Glitazonen als Substanzklasse basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten der Beleg eines die schädlichen Effekte überwiegenden Zusatznutzens in der Therapie im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika abgesprochen. Dem im Abschlussbericht des IQWiG anerkannten Hinweis auf einen Zusatznutzen für Pioglitazon durch ein geringeres Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall für Hochrisikopatienten sowie die Risikoreduktion für einen Re-Insult bei Patienten mit Zustand nach Schlaganfall, wie in der PROactive Studie nachgewiesen, steht nach Auffassung des GBA ein überwiegendes Ausmaß an schädlichen Wirkungen gegenüber. Insgesamt wird die verfügbare Datenlage zudem als unzureichend dargestellt.

Von Seiten verschiedener Experten wurde darauf hingewiesen, dass in die Bewertung des IQWiG nur randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudien von Glitazonen zum Therapiestandard (Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin) im Rahmen des aktuell gültigen Zulassungsstatus eingeschlossen wurden. So wurden von dem gesamten zur Verfügung stehenden Studienpool zu Pioglitazon lediglich sieben Studien im Abschlussbericht berücksichtigt. Studien zur Monotherapie mit Pioglitazon, Vergleichsstudien mit Rosiglitazon sowie Studien, die die Wirkung von Pioglitazon anhand von anerkannten Surrogatparametern erschließen, flossen nicht in die Bewertung mit ein. Es fehlen sogar von der EMEA geforderte Zulassungsstudien. Von den unter dem Namen „**QUARTET**“ zusammengefassten Studien fanden nur die von Matthews und Charbonnel publizierten Daten Eingang in die Bewertung (Matthews et al 2005, Charbonnel et al 2005 (2)). Weder zwei Vergleichsstudien mit Metformin und Sulfonylharnstoff zur Monotherapie (Scherthaner 2004, Charbonnel 2005 und Tan 2005) noch eine Studie zur Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff (Hanefeld 2004) mit insgesamt über 3.000 Patienten wurden berücksichtigt. Gründe des IQWiG für den Ausschluss von der Bewertung waren der Einsatz außerhalb des aktuell zugelassenen Anwendungsgebietes sowie die Studienplanung zum Zwecke der Indikationserweiterung, obwohl in den Studien klar gezeigt wurde, dass Pioglitazon den Vergleichssubstanzen überlegen war.

Die aus wissenschaftlicher Sicht leider nur geringe Zahl der eingeschlossenen Studien lässt die Nutzenbewertung der Pioglitazontherapie durch das IQWiG fragwürdig erscheinen, da ein großer Teil der vorhandenen und bekannten Fakten bei der gutachterlichen Erstellung ausgeblendet wurde. Vor diesem Hintergrund erscheint vor allem die Abschlussbemerkung, die wegen der unzureichenden Datenlage nach der Durchführung weiterer Studien verlangt, als nicht nachvollziehbar und unverständlich.

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 19, 21

#### Beschluss:

keine Änderung

## **Bewertung des kardiovaskulären Nutzens von Pioglitazon**

GBA: „Für die patientenrelevanten Endpunkte makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität wurden vom IQWiG keine Belege für einen Zusatznutzen von Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen gefunden. Einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Kontraindikation gegen Metformin gibt es für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall. Darüber hinaus wurde vom IQWiG ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls gefunden.“

„Darüber hinaus ist festzustellen, dass die Langzeiteffekte der Glitazone generell nicht ausreichend untersucht sind.“

### 59. Einwand

**PROactive-Daten:** Wie bereits in meiner Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG angeführt, senkt Pioglitazon nachweisbar das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, gerade bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, wie anhand der PROactive-Studie (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) belegt wurde (Dormandy et al. 2005). Diese gilt dabei als einzige große Endpunktstudie für ein orales Antidiabetikum und gibt zudem Auskunft über den Langzeitnutzen über eine Beobachtungszeit von insgesamt 3 Jahren. In die prospektive, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurden 5.238 Patienten mit Typ-2-Diabetes und makrovaskulären Erkrankungen eingeschlossen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder 45 mg Pioglitazon (n=2.605) oder Placebo (n=2.633) jeweils zu ihrer bestehenden antidiabetischen Therapie. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob Pioglitazon die makrovaskuläre Morbidität und Mortalität von Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes senkt.

Der primäre, aus sieben Einzelendpunkten zusammengesetzte Endpunkt wurde unter Pioglitazon um 10 % verringert (HR 0,90; 95 % CI 0,80-1,02; p=0,095). Ereignisse des vordefinierten sekundären kardiovaskulären Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod) wurden durch Pioglitazon im Vergleich zu Placebo signifikant um 16 % reduziert (HR 0,84; 95 % CI 0,72-0,98; p=0,027).

In **Subgruppenanalysen** wird deutlich, dass gerade in der Sekundärprävention der kardioprotektive Effekt von Pioglitazon besonders ausgeprägt ist. Bei Typ-2-Diabetikern mit vorangegangenen **Schlaganfall** (Wilcox et al. 2007) verringerte Pioglitazon das

Risiko eines erneuten Schlaganfalls signifikant um fast die Hälfte (HR 0,53; 95 % CI 0,34-0,85;  $p=0,008$ ) – was im Abschlussbericht des IQWiG auch anerkannt wird.

Darüber hinaus ist ein Zusatznutzen für weitere Patientengruppen zu erkennen – evidenzbasierte Effekte, die das IQWiG nicht in seine Bewertung mit einbezieht:

- Bei Typ-2-Diabetikern mit **Myokardinfarkt** in der Anamnese (Erdmann et al. 2007) reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo signifikant das Risiko eines Re-Infarktes um 28 % (HR 0,72; 95 % CI 0,52-0,99;  $p=0,045$ ).
- Bei diesen Patienten sank auch das Risiko eines akuten Koronarsyndroms (Erdmann et al. 2007) unter Pioglitazon um mehr als ein Drittel (HR 0,63; 95 % CI 0,41-0,97;  $p=0,035$ ).
- Desweiteren ergab eine post-hoc-Analyse der PROactive-Studie bei Typ-2-Diabetikern mit **Niereninsuffizienz** (11,6 % der Patienten; GFR unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; Schneider et al. 2008), dass diese Patienten den kombinierten sekundären Endpunkt im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion häufiger erreichten (18,3 % versus 11,5 %; HR 1,65). Es zeigte sich auch, dass Typ-2-Diabetiker mit Niereninsuffizienz im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko besonders von Pioglitazon profitieren. Bei diesen Patienten reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo den primären zusammengesetzten Endpunkt um 25 % (HR 0,75; 95 % CI 0,55-1,03) und den sekundären Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall um 34 % (HR 0,66; 95 % CI 0,45-0,98). Die Gesamtmortalität sank ebenfalls um 25 % (HR 0,75; 95 % CI 0,55-1,03). Je ausgeprägter die Niereninsuffizienz war, desto stärker war der günstige Effekt des Pioglitazons auf den kardiovaskulären Endpunkt.

Nach den heutigen Erkenntnissen muss zwar anerkannt werden, dass beim Design der PROactive Studie der primäre Endpunkt ungünstig gewählt wurde, da dieser neben den krankheitsbedingten, harten Endpunkten (Tod, Myokardinfarkt inkl. stummer Myokardinfarkte, Schlaganfall) leider zusätzlich eher therapieabhängige Endpunkte (Revascularisation der Herzkranzgefäße und der Beinarterien, Amputationen) enthält. Es gab jedoch nur in Bezug auf die Untersucher-abhängigen Endpunkte keinen Unterschied. Im ebenfalls prospektiv analysierten kombinierten sekundären Endpunkt wurden nur Untersucher-unabhängige, eindeutig definierte Ereignisse eingeschlossen. Die Studie war im kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt ohne stumme Infarkte und Schlaganfall, alle auch im primären Endpunkt enthalten, statistisch signifikant positiv. Aus Sicht des Kardiologen sind Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall diejenigen Ereignisse, die wir vorrangig bei allen Patienten vermeiden wollen. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass etwa 80% der Diabetiker frühzeitig an kardiovaskulären Komplikationen versterben (Sowers und Lester 1999) ist die kardiovaskuläre Risikoreduktion oberstes Gebot in der Behandlung. Patienten mit ausgeprägtem Risikoprofil, wie Patienten mit Zustand nach Schlaganfall, nach Myokardinfarkt oder mit Niereninsuffizienz, bedürfen nach kardiologischer Auffassung einer besonders effektiven

Sekundärprophylaxe. **Umstrittene statistische Interpretationen werden irrelevant, wenn in einer Studie mit über 5.000 Patienten nachgewiesen wurde, dass es weniger Tote, weniger Myokardinfarkte und weniger Schlaganfälle in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe gibt, gerade wenn es sich bei der untersuchten Patientenpopulation um Patienten handelt, deren Erkrankung auf Grund Ihrer hohen Inzidenz auch für die Volksgesundheit von besonderem Interesse ist.**

Für die vom IQWiG akzeptierten Standards in der Diabetestherapie (Metformin und Sulfonylharnstoffe) bedeutet eine Niereninsuffizienz eine relative oder absolute Kontraindikation. Metformin ist bei stark ausgeprägter Niereninsuffizienz kontraindiziert, die Dosis von Sulfonylharnstoffen muss – mit Ausnahme von Gliquidon – dann stark reduziert werden (Haslacher et al. 2007). Umso wichtiger ist es, Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz eine Therapieoption wie Pioglitazon anbieten zu können, die deren extrem hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen entgegenwirkt und – wie in der post-hoc-Analyse von PROactive gezeigt – das Risiko für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall um ein Drittel senkt (Schneider et al. 2008).

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

Bewertung kardiovaskulärer Endpunkte: siehe Einwand 36

Anwendung bei Niereninsuffizienz: siehe Einwand 40

#### Beschluss:

keine Änderung

## 60. Einwand

**MACE-Analyse:** Eine 2008 publizierte Analyse der PROactive-Daten untermauert den kardioprotektiven Effekt von Pioglitazon weiter. Post hoc wurde der Effekt des Glitazons auf weitere, aus verschiedenen Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) zusammengesetzte Endpunkte untersucht (Wilcox et al. 2008), die zum Therapievergleich in anderen kardiovaskulären Outcomestudien herangezogen werden. Die MACE-Analyse zeigt über den sekundären Endpunkt von PROactive hinaus eine konsistente

und (mit einer Ausnahme) signifikante Verringerung der untersuchten zusammengesetzten Endpunkte (siehe Tabelle).

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

zusammengesetzter Endpunkt	n (%) *		Hazard Ratio (HR)		
	Pioglitazon	Placebo	HR	95 % CI	p
N	2.605	2.633			
Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall*	301 (12,3 %)	358 (14,4 %)	0,84	(0,72-0,98)	0,027
kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall	257 (9,9 %)	313 (11,9 %)	0,82	(0,70-0,97)	0,020
Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom	339 (13,0 %)	409 (15,5 %)	0,83	(0,72-0,96)	0,010
kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom	295 (11,3 %)	267 (13,9 %)	0,80	(0,69-0,94)	0,005
Herztod, Myokardinfarkt, Schlaganfall	242 (9,3 %)	301 (11,4 %)	0,81	(0,68-0,95)	0,012
Herztod, Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom	205 (7,9 %)	259 (9,8 %)	0,79	(0,66-0,95)	0,013
Herztod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom	282 (10,8 %)	356 (13,5 %)	0,79	(0,68-0,93)	0,003
Herztod, Myokardinfarkt	164 (6,3 %)	202 (7,7 %)	0,82	(0,66-1,00)	0,052

\* vordefinierter sekundärer kardiovaskulärer Endpunkt

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 36

#### Beschluss:

keine Änderung

### 61. Einwand

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

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 34, 36

#### Beschluss:

keine Änderung

## 62. Einwand

**Outcome-Daten unter Praxisbedingungen:** Eine erst kürzlich erschienene Arbeit zum retrospektiven Vergleich des kardiovaskulären Outcomes von Glitazonen mit anderen oralen Antidiabetika bestätigt die Studiendaten unter Praxisbedingungen an über 19.000 Patienten. (Habib et al. 2009). Für Pioglitazon konnte im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 40% gezeigt werden.

### Bewertung:

**Habib et al.; Relationship between thiazolidinedione use and cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with diabetes: a time-updated propensity analysis; pharmacoepidemiology and drug safety; 2009**

Habib et al. führten eine retrospektive Sekundärdatenanalyse durch. Typ 2 Diabetiker wurden an Hand von ICD Codierungen identifiziert. Die Medikation (Glitazone, weitere orale Antidiabetika) wurden mittels pharmazeutischen Sekundärdaten identifiziert. Die Generierung der Daten erfolgte aus unterschiedlichen Datenquellen.

Sekundärdatenanalysen besitzen ein hohes Risiko für Verzerrungen.

### Beschluss:

keine Änderung

## 63. Einwand

**Outcome-Daten anderer Antidiabetika:** Besonders wichtig für die Bewertung des therapeutischen Nutzens ist die Betrachtung der kardiovaskulären Effekte verschiedener oraler Antidiabetika. Für die meisten anderen Antidiabetika, wie Sulfonylharnstoffe, Acarbose, Gliptine oder GLP-1-Analoga oder sogar Insulin liegen überhaupt keine Daten vor, die eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos belegen. Lediglich Metformin reduzierte die Gesamtmortalität in einer kleinen Subgruppenanalyse der UKPD-Studie mit 342 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern (UKPDS 34).

**Vor diesem Hintergrund die nachgewiesenen kardiovaskulär protektiven Effekte von Pioglitazon nicht in der klinischen Praxis zu nutzen und Substanzen zu**

**wählen, für die ein solcher Zusatznutzen überhaupt nicht belegt ist, ist aus meiner Sicht weder wissenschaftlich noch klinisch vertretbar.**

**Bewertung:**

Kardiovaskulärer Nutzen: siehe Einwand 36

Das IQWiG stellt für Pioglitazon vs. Placebo Hinweise auf einen kardiovaskulären Zusatznutzen fest. Diese Hinweise basieren auf einer signifikanten Reduktion eines sekundären kombinierten Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) und auf einer Subgruppenanalyse der PROactiv Studie.

Dem gegenüber wurde ein erhöhtes Schadenspotential für Glitazone bezüglich des Auftretens von Herzinsuffizienzen, Knochenfrakturen, Ödemen und Körpergewichtszunahme festgestellt.

**Beschluss:**

keine Änderung

## **Bewertung von Hinweisen auf schädliche Effekte der Glitazontherapie**

GBA: „Diesen Ergebnissen steht gegenüber, dass Belege und Hinweise für eine Reihe schädliche Wirkungen einer Behandlung mit Glitazonen vorhanden sind. Hinweise für größere Schäden ergaben sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Belege und Hin-weise für schädliche Wirkungen von Glitazonen liegen für die Gesamtrate an Ödemen vor. Bezüglich des Auftretens kardialer (schwerwiegender) Ereignisse [...] fanden sich Hinweise auf einen größeren Schaden unter Pioglitazon. Für Pioglitazon liegt auch ein Hinweis für ein häufigeres Auftreten schwerwiegender und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen vor.“

### **64. Einwand**

Es ist Diabetologen und Kardiologen wohlbekannt, dass es nach der Einnahme von Glitazonen zu einer Natrium- und Wasserretention kommt. Häufig wird dies gerade bei Typ-2-Diabetikern, die kardiovaskuläre Komplikationen hatten, ohne weitere Untersuchungen als Zeichen einer Herzinsuffizienz gesehen, ohne dass der direkte Nachweis einer reduzierten kardialen Pumpleistung eingefordert wird. Bei Gewichtszunahme und Anzeichen einer Herzinsuffizienz wird empfohlen primär eine Diuretikatherapie unter Beachtung möglicher Kontraindikationen zu initiieren oder zu forcieren. Eine Indikation zur Therapieunterbrechung besteht initial nicht (Beige et al. 2008, Erdmann 2009).

### **Bewertung:**

**Beige et al.; Stellenwert von Glitazonen in der Therapie diabetischer Patienten mit Nephropatie, Konsensus eines Arbeitstreffens; Diabetologe 2008**

**Erdmann, Herzinsuffizienzen unter Glitazonen, Was wissen wir heute; Dtscht Med. Wochenschr; 2009**

Bei den Artikeln von Beige et al. und Erdmann handelt es sich um ein Konsensuspapier bzw. eine Übersichtsarbeit. Ein evidenzbasiertes Vorgehen zur Erstellung der Arbeiten ist nicht ersichtlich.

In den vom IQWiG berücksichtigten Studien werden Ödeme und das Auftreten von Herzinsuffizienzen als separate Ereignisse beschrieben und als Hinweise auf einen Schaden formuliert. Die Arbeiten von Beige und Erdmann stellen keine Belege für eine abweichende Annahme dar.

## Beschluss:

keine Änderung

## 65. Einwand

In der PROactive-Studie wurden von den Prüfarzten etwas mehr Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz unter Pioglitazon als unter Plazebo gemeldet (5,7 % versus 4,1 %). Es gab jedoch keinen Unterschied bei den auf einer Herzinsuffizienz beruhenden Todesfällen (1,0 % versus 0,8 %) (Erdmann et al. 2007). Diese Daten bestätigen sich in drei großen Metaanalysen, die zeigen, dass unter Glitazonen zwar häufiger Anzeichen einer „Herzinsuffizienz“ auftreten, diese jedoch ohne Einfluss auf die kardiovaskuläre oder Gesamtmortalität bleiben (Lago et al. 2007, Lincoff et al. 2007, Singh et al. 2007). Für Pioglitazon wurde auch im Falle des Auftretens von Ödemen eine Tendenz zur Prognoseverbesserung mit einer Reduktion von Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall beobachtet (Lincoff et al. 2007). *In der gerade publizierten Endauswertung der RECORD (Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes)-Studie kam es unter Rosiglitazon häufiger zum Auftreten einer Herzinsuffizienz* (Home et al. 2009). Für Rosiglitazon scheint das kardiovaskuläre Risiko in Metaanalysen (Nissen) im Gegensatz zu Pioglitazon eher erhöht zu sein.

## Bewertung:

Das Auftreten von Herzinsuffizienzen unter einer Behandlung mit Glitazonen stellt eine ernsthafte unerwünschte Arzneimittelwirkung dar, unabhängig des möglichen Einflusses auf die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität.

Bewertung des kardiovaskulären Nutzen siehe Einwand 34, 36

## Beschluss:

keine Änderung

## 66. Einwand

Es ist bekannt, dass kardiovaskulär erkrankte Diabetiker bei Auftreten einer Herzinsuffizienz eine besonders schlechte Prognose hinsichtlich des Überlebens haben. In einer großen Kohorten-Studie mit mehr als 150.000 Patienten lag die 5-Jahres-Mortalität bei herzinsuffizienten Diabetikern über 65 Jahre mit 45% deutlich über der Mortalitätsrate von Diabetikern ohne Herzinsuffizienz (24%) (Bertoni 2004). Daher müsste man erwarten, dass bei einem Medikament, das eine Herzinsuffizienz auslöst, die Letalität zunimmt. In der PROactive-Studie kam es aber unter Pioglitazon gerade nicht zu mehr Todesfällen bei Patienten, die wegen einer Herzinsuffizienz auffielen. Im Gegenteil, auch diese Patienten profitierten hinsichtlich Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall von der Pioglitazon-Therapie. Als Kardiologe deute ich diesen Befund so, dass viele dieser Patienten gar keine „Herzinsuffizienz“ im Sinne einer Pumpfunktionsstörung hatten, sondern eine Natrium- und Wasserretention, also Ödembildung, wie sie auch unter der Gabe von Insulin, Kalziumantagonisten oder nicht-steroidalen-Antiphlogistika auftreten kann. Ödeme aber sind bei leitliniengerechter Therapie kein Grund, eine prognoseverbessernde Therapie abzusetzen bzw. nicht zu beginnen.

[...]

### Bewertung:

#### **Bertoni et al.; Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in Elderly With Diabetes; Diabetes care; 2004**

Bertoni et al. führten eine Sekundärdatenanalyse durch. Mittels ICD Codierung wurden Diabetiker identifiziert. Desweiteren wurde die Prävalenz und Inzidenz von Herzinsuffizienzen und die Mortalitätsraten unter den Diabetikern mit und ohne Herzinsuffizienz ermittelt.

Sekundärdatenanalysen besitzen ein hohes Risiko für Verzerrungen.

Das IQWiG stellt in seinem Abschlussbericht (S. 250) bezüglich der möglichen Ursache einer Herzinsuffizienz unter einer Glitazonbehandlung folgendes fest:

*„Zusammenfassend zeigt sich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer (schwerwiegenden) Herzinsuffizienz unter einer Glitazonbehandlung. Die Ursache für die Entstehung solch einer Herzinsuffizienz unter einer Behandlung mit Glitazonen kann anhand der vorliegenden Daten nicht befriedigend geklärt werden. Auch wenn es unter Glitazontherapie nicht zu einer*

*erhöhten Mortalität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz kommt, so wurde in der PROactive-Studie doch gezeigt, dass Patienten unter Pioglitazon vermehrt im Krankenhaus wegen einer Herzinsuffizienz behandelt werden mussten. Das bedeutet, dass auch unter Studienbedingungen auftretende Herzinsuffizienzen nicht so gut kontrolliert werden konnten, dass eine Krankenhauseinweisung verhindert wurde. Möglicherweise führen die durch eine Glitazonbehandlung hervorgerufenen Ereignisse zu Verschlechterungen, denen in der Regelversorgung diagnostisch-therapeutisch nicht adäquat genug begegnet werden kann. Da Patienten mit Diabetes häufig subklinische kardiale Dysfunktionen und eine herabgesetzte kardiale Reserve aufweisen, besteht die Gefahr, dass durch eine Glitazonbehandlung eine Herzinsuffizienz aus ihrer Latenz gehoben, verstärkt oder aus einem kompensierten in einen dekompenzierten Zustand überführt wird.“*

Der Stellungnehmer legt kein Arbeiten vor, die aufzeigen, dass es sich bei Herzinsuffizienzen unter Glitazonbehandlungen um missklassifizierte Ödembildung handelt.

Beschluss:

keine Änderung

## Bewertung von Effekten auf kardiovaskuläre Risikomarker und Komorbiditäten

### 67. Einwand

[...]

Mindestens zwei Drittel aller Typ-2-Diabetiker sind zusätzlich zur Störung des Glukosehaushaltes an einer Dyslipidämie und/oder einer arteriellen Hypertonie erkrankt (Adler et al 2000, Jeppesen et al. 1997, Turner et al. 1998). Durch ihren direkten Einfluss auf die atherosklerotische Progression führen Dyslipidämie und Hypertonie ebenfalls zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos der diabetischen Patienten und müssen bei der Risikoevaluation berücksichtigt werden. Um das Risikoprofil günstig zu beeinflussen, gilt ihre adäquate Mitbehandlung heute ebenso als Standard in der Therapie des Diabetes mellitus wie eine bestmögliche Blutzuckerkontrolle. Der Zusatznutzen von oralen Antidiabetika auf die relevanten Komorbiditäten sollte deshalb bei der Nutzen-Risiko-Evaluation solcher Substanzen, wie sie durch das IQWiG durchgeführt wurde, ebenfalls Berücksichtigung finden. Dies insbesondere dann, wenn die Datenlage in Bezug auf klinische Primärparameter in einigen Punkten dem Bewerter als nicht ausreichend oder widersprüchlich erscheint. Leider wurden, obwohl vorhanden, solche Daten jedoch nicht mit einbezogen.

Dazu gehört z.B. die Einbeziehung des günstigen Einflusses von Pioglitazon auf die Intima-Media-Dicke (IMT) und das koronare Atheromvolumen. Solche und andere Surrogatparameter können besonders Hinweise auf die Langzeiteffekte von Substanzen liefern, die außerhalb der Beobachtungsdauer vorhandener Studien zu erwarten wären. Aus Sicht des Kardiologen gehören diese kardiovaskulären Surrogatparameter deshalb unbedingt in eine solide Nutzenbewertung, denn die Zunahme der IMT bzw. des Atheromvolumens stellen zuverlässige Marker für das Fortschreiten der Atherosklerose dar (Hodis et al. 1998, Nicholls et al. 2006). Wenn ein Medikament die IMT bzw. das Plaquevolumen vermindert, hat es offensichtlich günstige Wirksamkeit auf die Progression der Atherosklerose.

**CHICAGO-Studie / Intima-Media-Dicke:** Den Effekt von Pioglitazon auf die IMT in der A. carotis wurde in der CHICAGO-Studie (Carotid intima media tHICKness in Atherosclerosis using pioGlitazOne) an 462 Typ-2-Diabetikern über 72 Wochen untersucht (Mazzone et al. 2006). Die Ergebnisse zeigen, dass Pioglitazon bei Diabetikern einen günstigen Einfluss auf Veränderungen der Gefäßwand hat. Anhand der Intima-Media-Dicke in der Karotisarterie konnte ein verzögernder Effekt des Glitazons auf die Progression der Atherosklerose nachgewiesen werden: In der Pioglitazon-Gruppe gab

es so gut wie keine Veränderung der IMT ( $-0,001$  mm), in der Vergleichsgruppe mit Glimperid dagegen eine Zunahme ( $+0,012$  mm). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hochsignifikant.

**PERISCOPE-Studie / Atheromvolumen:** Die PERISCOPE-Studie (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Perspective Evaluation) untersuchte den Einfluss auf das Atheromvolumen bei 543 Typ-2-Diabetikern mit symptomatischer KHK und Koronar-Intervention (Nissen et al. 2008). Über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten wurde die Atherosklerose-Progression anhand des intravasalen Ultraschall bestimmt. Unter Pioglitazon kam es zu keiner Progression der Plaquebildung in den Koronararterien, sondern zu einem Rückgang um 0,16 %. Dagegen nahm das Plaquevolumen unter der Therapie mit Glimperid zu ( $+0,73$  %;  $p = < 0,001$  gegenüber Ausgangswert). Der Unterschied zugunsten von Pioglitazon war signifikant ( $p = 0,002$ ) und der gemessene Effekt kommt dem Effekt einer Statinbehandlung sehr nahe (Nissen 2004, 2005 und 2006). Mit PERISCOPE konnte erstmals gezeigt werden, dass ein orales Antidiabetikum die atherosklerotische Progression aufhalten kann. **Ein Sachverhalt, der aus kardiologischer Sicht einer Substanz bereits eine Sonderrolle zukommen lässt.** Im Abschlussbericht des IQWiG fanden diese interessanten Ergebnisse der PERISCOPE Studie keine entsprechende Berücksichtigung, wenngleich die Auswertung der Studie zur Evaluation möglicher unerwünschter Ereignisse durchaus als relevant erachtet wurde.

Bewertung:

#### Intima media Dicke und koronare Atheromvolumen als Surrogate

Das IQWiG identifizierte Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Reduktion der Intima-Media-Dicke und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse **nicht** belegen.

*„Weiterhin liegen Studien vor, die zeigen, dass CIMT nicht als Surrogat bei Interventionen mit Lipid- und Blutdrucksenkern bei Patienten mit Typ-2-Diabetes geeignet ist. In der Cerivastatin-in-Diabetes(CERDIA)-Studie wurde unter Statinbehandlung eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet, während CIMT nicht signifikant verändert wurde. Auch in der SENDCAPStudie wurde unter Therapie mit Bezafibrat kein Effekt auf die CIMT gemessen, während die Rate der kardiovaskulären Ereignisse reduziert wurde. **Entsprechend liegen keine Informationen vor, die eine Berücksichtigung der Intima-Media-Dicke als Surrogatendpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes rechtfertigen würde.**“ (Würdigung zum Berichtsplan S. 10)*

**Hodis et al.; The Role of Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Predicting Clinical Coronary Events; Ann Intern Med.; 1998**

Hodis et al. führten eine Nachbeobachtungsstudie mit 146 Patienten, die Probanden der Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study waren, durch. In der randomisierten Studie wurden die Effekte einer Lipidabsenkung auf die Progression der Atherosklerose untersucht. Patienten erhielten entweder Niacin oder Placebo.

Es erfolgte eine Nachbeobachtungsstudie mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 8,8 Jahren.

Bei den Probanden handelt es sich nicht um Typ 2 Diabetiker.

**Mazzone et al.; Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima Media Thickness in Type 2 Diabetes; JAMA; 2006**

Die CHICAGO Studie wurde aufgrund der nicht zulassungskonformen Verwendung von Pioglitazon als Studie mit unklarer Anwendbarkeit eingestuft und in Anhang I dargestellt. Als primärer Endpunkt wurden Veränderungen in der Intima-Media Dicke definiert. Als sekundäre Endpunkte mit klinischer Relevanz wurden die makrovaskuläre Folgekomplikation und die kardiovaskuläre Mortalität festgelegt. Die Randomisierung der Patienten erfolgte in eine Pioglitazon- und eine Glimepiridgruppe. In der Glimepiridgruppe wurden statistisch signifikant mehr Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte eingeschlossen als in der Pioglitazongruppe. Es lag ein signifikanter Unterschied bezüglich einer geringeren Progression der Intima Media Dicke für Pioglitazon vor. Für die klinischen kombinierten Endpunkte wurde zwischen den Behandlungsgruppen über 72 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt. Auch bei den individuellen Endpunkten und der Mortalität wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt.

**Nissen et al.; With Type 2 Diabetes: The PERISCOPE Randomized Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Controlled Trial**

Die PERISCOPE-Studie wurde in den IQWiG Abschlussbericht eingeschlossen.

Ziel der PERISCOPE-Studie war es, das Voranschreiten der Atherosklerose mittels des Surrogatparameters „prozentuale Veränderung der Atherom-Masse“ im Rahmen einer Behandlung mit Pioglitazon vs. eine Behandlung mit Glimepirid zu untersuchen. Unter Pioglitazon vs. Glimepirid kam es zu einer signifikanten Reduktion des primären Endpunktes. Für klinisch relevante Endpunkte, wie kombinierte Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen bzw. der Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

gezeigt werden. Allerdings waren die Ereignisraten mit Ausnahme der koronaren Revaskularisierung relativ gering. Für die koronare Revaskularisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon und einer mit Glimperid.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 68. Einwand

**Einfluss auf Lipidwerte:** Schon in den Zulassungsstudien von Pioglitazon wurde gezeigt, dass Pioglitazon sowohl in der Monotherapie, als auch in der Kombination mit Sulfonylharnstoff oder Metformin Triglyzeride effektiver reduziert und HDL-Cholesterin stärker erhöht als die Vergleichstherapien (Schernthaner et al. 2004, Charbonnel et al. 2005, Hanefeld et al. 2004, Matthews et al. 2005). Interessant ist jedoch auch hier der direkte Vergleich zwischen den beiden Glitazonen. Rosiglitazon hat zwar eine ähnlich günstige Wirkung auf die inflammatorische Komponente der Arteriosklerose, die beiden Insulinsensitizer beeinflussen die Dyslipidämie jedoch unterschiedlich. So zeigt eine große Metaanalyse, dass sich das Lipidprofil unter der Gabe von Pioglitazon positiv beeinflussen lässt. Im Vergleich zu Rosiglitazon wird eine deutliche Reduktion der Triglyzeride, der Gesamtcholesterins sowie des LDL-Cholesterins nachgewiesen (Chiquette et al 2004). Eine Reihe von randomisierten Vergleichsstudien bestätigt diese Unterschiede (Chappuis et al. 2007, Deeg et al. 2007, Derosa et al. 2006, Goldberg et al. 2005). Möglicherweise sind gerade diese unterschiedlichen Effekte der Glitazone Grundlage für die unterschiedlichen Auswirkungen auf die kardiovaskulären Endpunkte.

**Blutdruck:** Nicht unerwähnt bleiben soll weiterhin der bekannte Blutdruck-reduzierende Effekt der Glitazone – sowohl systolisch wie auch diastolisch um ca. 3-5 mm Hg innerhalb von 12 Monaten (Derosa et al. 2005 und 2007).

**Zusammengenommen bestärken die Ergebnisse der hier genannten Studien die Annahme, dass sich Pioglitazon positiv auf die Atherosklerose-Progression auswirkt und ergänzen unser Wissen um den kardiovaskulären Benefit von Pioglitazon, der sich in der PROactive-Studie gezeigt hat.**

#### Bewertung:

Alle vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente zum Einfluss auf Lipidwerte wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

Einfluss auf Lipidwerte: siehe Einwand 37

Einfluss auf den Blutdruck:

**Derosa G, Cicero AF, Dangelo A, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. Hypertens Res 2005;**

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte klinische Studie an 96 Probanden mit einer Beobachtungszeit von 12 Monaten. Ziel der Studie war der Langzeitvergleich von Rosiglitazon und Pioglitazon bezüglich eines Effektes auf den Blutdruck bei Diabetespatienten unter Metformin Behandlung.

**Derosa G, Fogari E, Cicero AFG, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin. Hypertension Research - Clinical & Experimental 2007;**

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte klinische Studie an 87 Probanden mit einer Beobachtungszeit von 12 Monaten. Ziel der Studie war der Langzeitvergleich von Rosiglitazon und Pioglitazon bezüglich eines Effektes auf den Blutdruck bei Diabetespatienten unter Glimepirid Behandlung.

In beiden Studien wurde unter der Behandlung von Glitazonen nach 12 Monaten Beobachtungszeit eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu den Basiswerten bei Studienbeginn festgestellt. Patientenrelevanten Endpunkte wie Morbidität oder Mortalität wurden nicht erfasst.

Die Behandlung einer Hypertonie ist Bestandteil der Diabetesbehandlung. Zur Erzielung eines adäquaten Blutdrucks stehen Antihypertensiva zur Verfügung.

Beschluss:

keine Änderung

**Bewertung von möglichen Substanzklassen-Effekten der Glitazone**

69. Einwand

Ein Vergleich der Daten von Pioglitazon (s.o.) mit vorhandenen Daten zu Rosiglitazon zeigt deutlich, dass eine gemeinsame Evaluation beider Substanzen im Rahmen einer Substanzklassen-Untersuchung in Bezug auf die möglichen kardiovaskulären Effekte nicht sinnvoll ist (Schernthaner 2009). Im Gegensatz zu den positiven Effekten, die unter Pioglitazon nachgewiesen wurden, lassen Meta-Analysen für Rosiglitazon auf ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte schließen (Nissen und Wolski 2007, Singh et al. 2007). Für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und/oder peripher arterieller Verschlusskrankheit wurde daher auf Betreiben der EMEA ein entsprechender Hinweis in die Fachinformation von Rosiglitazon aufgenommen. ADA und EASD sprechen sich zum momentanen Zeitpunkt basierend auf der heutigen Datenlage gegen einen Gebrauch von Rosiglitazon und stattdessen für den Einsatz von Pioglitazon aus (Nathan et al. 2009). Die Interimsanalyse der RECORD-Studie zeigte nach 3,75 Jahren Behandlungsdauer keine vergleichbaren kardioprotektiven Effekte, wie sie unter Pioglitazon beobachtet wurden (Home et al. 2007). Inzwischen liegt auch die Endauswertung der RECORD-Studie vor: Zwar konnte nach einer mittleren Follow-up-Periode von 5,5 Jahren eine Nicht-Unterlegenheit für den primären Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung und kardiovaskulärer Tod gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt werden (Home et al. 2009). Doch aufgrund der Limitierungen der Studie (Open-label-Design, niedrige kardiovaskuläre Ereignisrate, vermehrter Statineinsatz wegen erhöhter LDL-Cholesterinwerte in der Rosiglitazongruppe mit möglichem Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse) ist es hier nicht möglich, die Wirkung von Rosiglitazon auf das kardiovaskuläre Outcome zu beurteilen (Retnakaran und Zinman 2009). Auch eine gerade erst erschienene Studie, die die kardiovaskulären Effekte der beiden Glitazone in einem Patientenkollektiv von über 19.000 Patienten unter Praxisbedingungen vergleicht, zeigte ein insgesamt günstigeres kardiovaskuläres Outcome-Profil für Pioglitazon im Vergleich mit Rosiglitazon (Habib et al. 2009). Vor allem wurden statistisch signifikant mehr Patienten unter Rosiglitazon wegen einer chronischen Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen oder zeigten Zeichen einer Herzinsuffizienz. Und nur unter Pioglitazon wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika nachgewiesen. Diese Beobachtungen deckt sich auch mit dem insgesamt günstigeren Effekt von Pioglitazon auf verschiedene kardiovaskuläre Surrogatparameter, z.B. die bereits beschriebenen konsistent besseren Effekte von Pioglitazon auf Lipidwerte (s. Punkt 4).

**Es ist deshalb aus wissenschaftlicher Sicht naheliegend und sinnvoll, beide Substanzen dieser Klasse in Bezug auf die kardiovaskulären Effekte getrennt voneinander zu betrachten und Rückschlüsse auf die klinische Verwendung ebenfalls dezidiert für die Einzelsubstanzen zu ziehen.**

**Bewertung:**

Das IQWiG stellte den Zusatznutzen und das Schadenspotential für Rosiglitazon und Pioglitazon getrennt dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte eine differenzierte Betrachtung für Pioglitazon und Rosiglitazon.

Siehe Einwand 36, 37

**Beschluss:**

keine Änderung

### **3.5 Stellungnahme Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer**

#### **70. Einwand**

##### **A) Wirkungsmechanismus**

1. Glitazone haben einen völlig anderen Wirkungsmechanismus als alle anderen oralen Antidiabetika und sind deshalb wirkungsgleich nicht ersetzbar.

##### **Bewertung:**

Für die Glitazone wurde eine vergleichende Nutzenbewertung nach § 35b SGB V durchgeführt. Zur Beurteilung des Patienten-Nutzens sind patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen. Pharmakodynamische Aspekte sind nicht Bestandteil einer Nutzenbewertung.

##### **Beschluss:**

keine Änderung

## Kardiovaskuläre Endpunkte

### 71. Einwand

1. Bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit längerer Diabetesdauer liegen nur für Pioglitazon (PROactive-Studie und Metaanalyse weiterer klinischer Studien) Daten vor, die nach relativer kurzer Therapiedauer und moderater HbA1c-Reduktion (PROactive-Studie: - 0,4 HbA1c % vs. Placebo) eine Reduktion des kombinierten Endpunktes von Gesamtmortalität, nichttödlichem Herzinfarkt und Schlaganfall sowie eine Reduktion von Schlaganfallrezidiven belegen (Charbonnel 2004, Dormandy 2005, Erdmann 2007a,b,c, Lincoff 2007, Wilcox 2007 und 2008).

2. Auch im IQWiG-Bericht werden diese Ergebnisse durchaus korrekt bewertet. Allerdings impliziert der in der Zusammenfassung später dafür verwendete Begriff „Hinweis“, dass für einen „Beleg“ eine weitere völlig gleiche Studie notwendig sei, die zum gleichen Ergebnis führen muss. Bei den sehr deutlichen Unterschieden z.B. bei Schlaganfallrezidiven (5,6% mit Pioglitazon vs. 10,2 % mit Placebo), wäre aber eine Studienwiederholung ethisch nicht vertretbar (zumindest für diese Patientengruppe), hier sprechen wir als erfahrene Studienärzte .

Weder für Metformin (nur neu diagnostizierte Diabetiker in UKPD-Studie), noch für Sulfonylharnstoffe, Alphaglukosidaseinhibitoren, Glinide, Gliptine oder GLP-1 Analoga gibt es zur PROactive-Studie vergleichbare Daten. Dementsprechend werden als Beleg für die Überlegenheit anderer Therapieformen d.h. für eine „alternative Behandlung“ bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte auch im IQWiG-Bericht korrekterweise keine Studien zitiert.

Da nur für Pioglitazon eine entsprechende positive Studie existiert, muss auch und gerade wegen der Notwendigkeit einer evidenzbasierten Medizin, die Pioglitazontherapie eine Hauptsäule neben der Metformintherapie für bestimmte Patientengruppen bleiben.

### Bewertung:

Die Ergebnisse der PROactive Studie werden im Einwand 36 dargestellt.

Das IQWiG formulierte zwei Hinweise für einen Zusatznutzen für Pioglitazon auf Basis der Ergebnisse der PROactive Studie. Diese Hinweise ergeben sich durch einen signifikanten Unterschied für Pioglitazon vs. Placebo für einen sekundären kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt [exkl. stiller MI], Schlaganfall) sowie für die Verringerung des Auftretens eines Schlaganfalls bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten (Subgruppenanalyse).

Bezüglich des primären kombinierten Endpunkts (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, Amputation oberhalb des Knöchels und Revaskularisierung an der unteren Extremität) sowie für dessen Einzelkomponenten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Das IQWiG differenziert zwischen Hinweisen und Belegen für einen Zusatznutzen. Im Methodenpapier des IQWiG zur Nutzenbewertung „Allgemeine Methoden“ Version 3.0

vom 27.05.2008 werden die Unterschiede zwischen Hinweisen und Belegen beschrieben.

Bei der Bewertung des Zusatznutzens auf Basis von RCTs *„sollten mindestens zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare endpunktbezogen ergebnissichere Studien infrage gestellt wird (Konsistenz der Ergebnisse). Bei den zwei voneinander unabhängig durchgeführten Studien muss es sich nicht um solche mit exakt identischem Design handeln. Welche Abweichungen im Design zwischen Studien noch akzeptabel sind, hängt von der Fragestellung ab.“*

Die Darstellung der Ergebnisse der PROactive Studie in Form von Hinweisen ist nachvollziehbar.

Die Bewertung von Langzeitergebnissen von Metformin und Sulfonylharnstoffen wurde im Einwand 25 und 26 vorgenommen.

Eine Bewertung von Therapiealternativen erfolgte in Einwand 10.

### Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung der Glitazone erfolgt auf Basis des IQWiG Abschlussberichts. Das IQWiG führte zur Erstellung des Abschlussberichts eine umfassende Literaturrecherche zur Fragestellung

*„Die zu prüfende Intervention stellt jeweils das Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon) dar. Als Vergleichsbehandlung gilt jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nicht medikamentös, sowie eine Placebogabe.<sup>92</sup>“*

durch.

Im Ergebnis zeigte der IQWiG Abschlussbericht neben dem genannten Zusatznutzen ein erhebliches Schadenspotential auf.

Der Stellungnehmer führt keine Studien an, die einen weiteren Zusatznutzen aufzeigen oder das im Abschlussbericht genannte Schadenspotential der Glitazone widerlegen.

### **Beschluss:**

keine Änderung

---

<sup>92</sup> Berichtsplan; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Stand 24.10.2007

## 72. Einwand

3. In der im Juni 2009 publizierten RECORD-Studie wurde auf der Basis gleicher Raten für einen zusammengesetzten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität bzw. Hospitalisation aus kardiovaskulärer Ursache für Kombinationen aus Rosiglitazon und Metformin bzw. Sulfonylharnstoff gegen eine Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff die Nichtunterlegenheit von Rosiglitazon nachgewiesen, mit einer statistisch allerdings jeweils nicht signifikant geringeren Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Schlaganfällen und Amputationsraten bei ebenfalls nicht signifikant höheren Raten an Herzinfarkten, jedoch signifikant höherer Anzahl an Herzinsuffizienzen (s. unten). Aus einer Subgruppenanalyse lässt sich vorsichtig ableiten ( $p = 0,055$ ), dass Patienten mit ischämischer Herzkrankheit weniger von einer Rosiglitazontherapie profitieren, eine Information die in entsprechende praktische Hinweise münden könnte. Allerdings wiesen die Patienten unter Rosiglitazon eine bessere Blutzuckereinstellung (HbA1c:  $-0,2\%$ ) auf, deren langfristige Effekte auf makro- und mikrovaskuläre Komplikationen mit dieser Studie noch nicht bewertet werden können.

4. Auch die gerade publizierte 5jährige BARI 2D-Studie (Frye RL et al. 2009), bei der 2368 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und stabiler ischämischer Herzkrankheit stratifiziert nach der Notwendigkeit einer koronaren Bypass-Operation bzw. einer perkutanen koronaren Intervention und jeweils randomisiert nach Realisierung des operativen bzw. interventionellen Eingriffes bzw. einer medikamentösen Therapie entweder mit einer Kombination aus Metformin plus Glitazon oder einer Therapie mit Insulin und Sulfonylharnstoff zugeordnet wurden, zeigten bezüglich der primären Endpunkte Tod bzw. dem zusammengesetzten Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall keinen Nachteil der Kombination aus Metformin und Glitazon (überwiegend Rosiglitazon).

Zudem waren der HbA1c-Wert, der BMI und die Hypoglykämierate bei dieser Therapie signifikant niedriger und der HDL-Cholesterinwert und der Anteil der Patienten die ihre Zielwerte für HbA1c, LDL-Cholesterin und Blutdruck erreichten, signifikant höher als in der Insulin/Sulfonylharnstoffgruppe.

Für Rosiglitazon ist bei Betrachtung der oben genannten kardiovaskulären Endpunkte in der Kombination mit Metformin zumindest eine Gleichwertigkeit gegenüber anderen Therapieformen abzuleiten. Da sowohl in der RECORD- als auch in der BARI 2D-Studie wesentliche andere Risikofaktoren mit dieser Kombination signifikant geringer waren (z.B. bessere Blutglucosewerte, geringere Hypoglykämieraten) ist bei längerer Therapiedauer ein Vorteil dieses Glitazons auch bezüglich makro- und mikrovaskulärer Komplikationen zu erwarten.

### Bewertung:

Die Ergebnisse der RECORD Studie wurden im Einwand 14 dargestellt.

**Frye et al.; A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease; NEJM; 2009**

Wie der Stellungnehmer bereits dargestellt, wurden in der BARI-2D-Studie 2.368 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Koronararterienerkrankung eingeschlossen und über 5 Jahre behandelt. Bezüglich der antidiabetischen Medikation erhielten die Patienten entweder eine Therapie mit Insulinsensitizern (Metformin oder Glitazone) oder es erfolgte eine Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen.

In der Arbeit von Frye et al. wurde keine separate Darstellung des Erreichens der Endpunkte für Patienten unter einer Glitazon-Behandlung vorgenommen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind nicht geeignet den Nutzen oder Schaden von Glitazonen abzubilden.

### Zusammenfassung

Die RECORD-Studie bestätigt die Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichtes. Bezüglich der vom IQWiG untersuchten patientenrelevanten Endpunkte wie Mortalität, makro- und mikrovaskulärer Folgekomplikationen konnte kein Vorteil einer Therapie mit Rosiglitazon gezeigt werden. Dem gegenüber liegen ein vermehrtes Auftreten an Herzinsuffizienzen, Knochenbrüchen und ein deutlicher Anstieg des Körpergewichts unter der Therapie mit Rosiglitazon vor.

Die Arbeit von Frye et al. liefert keine neuen Erkenntnisse.

### Beschluss:

keine Änderung

## Hypoglykämien

Hypoglykämien sind schwerwiegende Ereignisse mit z.T. akuter vitaler Gefährdung. Sie erhöhen das kardiovaskuläre Risiko, tragen mit größter Wahrscheinlichkeit zur Demenz bei und verursachen erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität von Patienten und Angehörigen (Whitmer 2009).

### 73. Einwand

1. Korrekt bewertet wurde im IQWiG-Bericht die deutlich geringere Hypoglykämierate einer Kombination aus Pioglitazon und Metformin versus Sulfonylharnstoff und Metformin bei gleicher oder stärkerer Blutzuckersenkung mit der Pioglitazon/Metformin-Kombination. Das IQWiG kommt deshalb im Abschnitt 6.12 seines Berichtes korrekterweise zu dem Schluss „ Von Bedeutung ist vielmehr, wie in der PERISCOPE-Studie gezeigt, dass die stärkere Blutzuckersenkung unter Pioglitazon im Vergleich zu Glimperid nicht mit einer erhöhten Hypoglykämierate, sondern im Gegenteil mit einer niedrigeren Rate auch schwerer Hypoglykämien verbunden war. **Hieraus ergibt sich ein direkter patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber den Sulfonylharnstoffen.**“

2. Auch für Rosiglitazon in Kombination mit Sulfonylharnstoff bzw. Metformin wurde eine stärkere Blutzuckersenkung im Vergleich zu Placebo bei verringerter Hypoglykämierate nachgewiesen und vom IQWiG auch akzeptiert. Dies galt auch bei vergleichbarer Blutzuckersenkung für eine Kombination aus Rosiglitazon und Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff und Metformin. Im Vergleich zu einer Kombinationstherapie aus Insulin glargin, Sulfonylharnstoff und Metformin war die Kombination aus Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff und Metformin mit weniger Hypoglykämien assoziiert.

Die geringere Hypoglykämierate im Vergleich zu anderen OAD bzw. Sulfonylharnstoffen ist ein wesentlicher und sicher belegter Vorteil der Glitazone in der Behandlung von Typ 2-Diabetikern ist.

### Bewertung:

Die vom Stellungnehmer vorgetragene Argumente bezüglich des belegten Zusatznutzens wurden im IQWiG Abschlussbericht dargestellt.

Dem belegten Zusatznutzen der Glitazone bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien stehen schädliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie eine Erhöhung der Herzinsuffizienzrate, Steigerung des Körpergewichts, Ödembildung, Erhöhung der Knochenfrakturrate bei Frauen gegenüber.

Der GBA berücksichtigte hinsichtlich der Entscheidung zur Aufnahme der Glitazone in Anlage III der AM-RL vollumfänglich die Ergebnisse des Abschlussberichts.

### Beschluss:

keine Änderung

## Verlängerung der OAD-Phase der antidiabetischen Therapie und Reduktion der Insulindosis unter Pioglitazon

### 74. Einwand

Die PROactive-Studie zeigt auch, dass durch den Einsatz von Pioglitazon die vom Patienten häufig zunächst nicht gewünschte Insulintherapie zeitlich zurückgestellt werden kann, ein Fakt, der auch ökonomisch relevant ist. Eine neuere Studie zeigt außerdem, dass mit einer Kombinationstherapie aus Pioglitazon und Insulin bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit für Metformin sowohl eine bessere Blutzuckereinstellung (HbA1c – 1%

gegenüber Ausgangswert) als auch eine Reduktion der notwendigen Insulindosis um 22% möglich ist (Lundershausen R et. al. 2009).

Ein aufschiebbarer Einsatz von Insulin und/oder die Verwendung niedrigerer Insulindosen sprechen für die Erhaltung der Glitazone (hier Pioglitazon) als Therapieoption.

### Bewertung:

Die Ergebnisse der PROactive Studie bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wurden vom IQWiG im Abschlussbericht dargestellt und in die Nutzenbewertung der Glitazone eingeschlossen.

**Lundershausen et al.; Effekt einer Kombinationstherapie von Insulin und Pioglitazon bei Typ 2-Diabetikern: Zwischenauswertung einer nicht interventionellen Studie; Diabetologie; 2009**

Nicht interventionelle Studien besitzen ein niederes Evidenzlevel und sind ungeeignet valide Aussagen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu treffen.

### Beschluss:

keine Änderung

## **Anwendung von Glitazonen (Pioglitazon) bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz**

### 75. Einwand

Es gibt außer für Pioglitazon (GFR  $\geq$  4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, Fachinformation 2007) kein anderes vom IQWiG betrachtetes orales Antidiabetikum, das bei schwerer Niereninsuffizienz für eine Therapie zugelassen ist (Kreatinin-Clearance: Acarbose bis  $\geq$  25 ml/min, Rosiglitazon bis  $\geq$  30 ml/min, bei niedrigerer Clearance liegen nur begrenzte Studienergebnisse vor, Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen, Glibenclamid: nicht bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, Glimpirid: bei schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel auf Insulin erforderlich, Gliquidon: nicht bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion). Nateglinide ist nur in der Kombination mit Metformin zugelassen, welches bei Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist, bei Repaglinide ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Pioglitazon ist als einziges OAD bei schwerer Niereninsuffizienz einsetzbar.

### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 15

### Beschluss:

keine Änderung

## Andere für die Diabetesprogression bzw. Morbidität und Mortalität relevante Faktoren

### 76. Einwand

Für eine Vielzahl von Stoffwechsel- und morphologischen Parametern (Nüchterninsulin, Proinsulin, HOMA-IR, HOMA-B, CLAMP-IR, CRP, Adiponektin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, PAI-1, Leberfettgehalt, Leberfibroseaktivität) ist ein Zusammenhang mit einer schnelleren Diabetesprogression sowie einer erhöhten Morbidität und Mortalität von Typ 2-Diabetikern gesichert, wahrscheinlich oder möglich (HTA-Bericht 2008). Unter beiden Glitazonen kommt es gegenüber Placebo und auch im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika zum Teil zu einer deutlichen Besserung, wie bereits der HTA-Bericht 2008 zusammenfassend belegt.

Außerdem verzögern Glitazone beim Monotherapievergleich mit Metformin und Glibenclamid signifikant das Betazellversagen (Rosiglitazon, ADOPT-Studie). Zudem konnte außer für Pioglitazon bisher für kein anderes Antidiabetikum im Vergleich zu einem anderen OAD (hier Glimepirid) zweifelsfrei in einer großen randomisierten Studie ein Rückgang der Intima-Media-Dicke bei Typ 2-Diabetikern belegt werden (PERISCOPE-Studie).

Glitazone weisen viele positive Effekt auf metabolische und morphologische Parameter auf, die längerfristigen Nutzen bei der Prävention makro- und mikrovaskulärer Folgeschäden sowie bei der Hemmung der Progression des Typ 2-Diabetes nahe legen.

### Bewertung:

Der Stellungnehmer zählt eine Reihe von Surrogaten und Biomarkern auf und bewertet deren Zusammenhang mit einer schnelleren Diabetesprogression sowie einer erhöhten Mortalität und Morbidität von Typ 2 Diabetikern als gesichert, wahrscheinlich oder möglich. Des Weiteren führt er an, dass Glitazone auf diese Surrogate und Biomarker zum Teil eine positive Wirkung entfalten.

Das IQWiG stellt in seinem Methodenpapier „Allgemeine Methoden“ Version 3.0 27.10.2008 zu Surrogaten folgendes fest:

*„Surrogatendpunkte werden in der medizinischen Forschung häufig als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte verwendet, meist um Aussagen zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen früher und einfacher zu erhalten. Die meisten Surrogatendpunkte sind jedoch in dieser Hinsicht nicht verlässlich und können bei der Nutzenbewertung irreführend sein. Surrogatendpunkte werden im Rahmen der Nutzenbewertung des Institutes in der Regel nur dann als Beleg des (Zusatz-)Nutzens einer Intervention in Betracht gezogen, wenn zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden gezeigt wurde, dass der Effekt von Interventionen mit vergleichbarem Wirkmechanismus auf den zu ersetzenden patientenrelevanten*

*Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird. In der Regel sind dafür eindeutige Belege aus Interventionsstudien eines plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhangs zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts erforderlich. „*

Der Stellungnehmer führt nicht an, welche Surrogate und Biomarker er für valide und gesichert hält. Es werden vom Stellungnehmer auch keine Interventionsstudien zum Beleg eines gesicherten Zusammenhangs zwischen einem Surrogat und einem patientenrelevanten Endpunkt vorgelegt.

Das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht keinen der vom Stellungnehmer aufgeführten Surrogate oder Biomarker aufgenommen.

Blutfettwerte als Surrogate: siehe Einwand 38

Intima-Media-Dicke als Surrogat: siehe Einwand 68

**Beschluss:**

keine Änderung

## Unerwünschte Ereignisse

### 77. Einwand

Sowohl für Pioglitazon als auch für Rosiglitazon war die Rate unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu den oben genannten Kontrollgruppen nicht wesentlich verschieden. Auch dieser Fakt wird vom IQWiG korrekt dargestellt.

#### Ödeme

Einige Patienten neigen unter beiden Glitazonen zur Bildung von Ödemen. In den dokumentierten Studien fand sich bezüglich der Häufigkeit jedoch nicht immer ein statistisch gesicherter Zusammenhang zur Glitazontherapie. Wir beenden in der Regel beim Auftreten von Ödemen die Glitazontherapie, die nach Absetzen der Medikation oder auch bei sehr niedrig dosierter diuretischer Therapie reversibel sind.

#### Übergewicht

Außer beim Vergleich mit einer Insulintherapie und bei Sulfonylharnstoffen lässt sich eine allerdings moderate Erhöhung des Körpergewichts unter beiden Glitazonen im Vergleich zu allen anderen Antidiabetika feststellen. Wir weisen unsere Patienten auf diesen möglichen Effekt hin und beenden die Glitazontherapie bei massiver Gewichtszunahme.

#### Kardiale Ereignisse

Für das häufigere Auftreten einer leichten Form der Herzinsuffizienz fand sich in der PROactive-Studie ein Hinweis, **allerdings traten schwere oder tödliche verlaufende Formen der Herzinsuffizienz weder in der PROactive noch in der PERISCOPE-Studie auf.**

#### Frakturen

Das statistisch gesicherte, leicht erhöhte Risiko für Frakturen bei Frauen nehmen wir durchaus ernst. Hier sollten uns Forschungen zur Ermittlung von Risikogruppen helfen, Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko von der Glitazontherapie auszuschließen.

### Bewertung:

Der Stellungnehmer führt keine neuen Sachverhalte auf.

Zur Bewertung der Schweregrade von Herzinsuffizienzen siehe Einwand 33

### Beschluss:

keine Änderung

### **3.6 Stellungnahme Sächsische Gesellschaft für Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien**

Die Sächsische Gesellschaft für Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien kommt nach gründlicher Bewertung der Datenlage zu dem Schluss, dass Glitazone, insbesondere in Form der Substanz Pioglitazon (Actos, Competact) einen belegten Zusatznutzen haben, der es weiterhin rechtfertigt und erforderlich macht, die Substanz in der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zu belassen.

#### **Kardiovaskuläre Effekte**

##### **78. Einwand**

In der ProActive-Studie wurde ein Hochrisikokollektiv, definiert durch das Vorliegen einer manifesten, gesicherten koronaren Herzkrankheit, einer symptomatischen peripherarteriellen Verschlusskrankheit oder einer zerebralen Durchblutungsstörung untersucht. Pioglitazon wurde dabei unter RCT-Bedingungen placebokontrolliert als zusätzliche Therapie („add-on“) bei Fortführung der bisherigen antidiabetischen Therapie eingesetzt.

Dabei konnte gezeigt werden, dass der prädefinierte und für unsere Versorgungsrealität hochrelevante sekundäre kardiovaskuläre Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Apoplex unter Pioglitazon signifikant seltener auftritt (12.3 vs. 14.4%,  $p=0.027$ ).

Noch eindrucksvoller sind die Ergebnisse bei den Patienten mit einem Schlaganfall in der Anamnese. Der Endpunkt „Rezidiv tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall“ zeigte dabei eine signifikante Reduktion von 10,2 auf 5,6 %, ARR 4.6%, NNT=22. Bei diesen Patienten wurde zusätzlich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Apoplex und nichttödlichem Herzinfarkt von 17,7 auf 13,0%, NNT 22 festgestellt. Diese Ergebnisse sind, wie schon erwähnt, durch den Einsatz von Pioglitazon als add-on-Therapie erreicht worden bei Fortführung der bisher laufenden medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen und auch des Diabetes mellitus. Es sind mit großer Wahrscheinlichkeit Effekte, die über die eigentliche Stoffwechselwirkung / Verbesserung des HbA1C hinausgehen und damit pleiotropen Effekten dieser Substanz entsprechen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse der ProActive- Studie mit der genannten signifikanten Verbesserung des sekundären Hauptendpunktes und dem nachgewiesenen Zusatznutzen bei Patienten mit Apoplex einen definitiven Nutzen

bezüglich patientenrelevanter harter Endpunkte in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bringen.

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorherigen Einwänden berücksichtigt.

Das IQWiG bewertet die Ergebnisse der PROactive Studie folgender Maßen (Abschlussbericht S. 245):

*„Die Ergebnisse der PROactive Studie lieferten für makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und die Mortalität keinen generellen Beleg für einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung ohne Pioglitazon (jeweils unter Therapieoptimierung mit dem Ziel einer HbA1c-Senkung < 6,5 %). Aus der Studie gab es allerdings einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Therapieoptimierung mit Pioglitazon bezüglich des Risikos für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. Stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Pioglitazon für Patienten, die bereits einen Schlaganfall hatten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls. **Diesem Hinweis auf einen Zusatznutzen standen Hinweise auf einen größeren Schaden einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich (schwerwiegender) Herzinsuffizienzen, Ödemen, Gewichtszunahme und Frakturen bei Frauen gegenüber.**“ (Hervorhebungen wurden durch den Zitierenden vorgenommen)*

siehe Einwand 20, 36

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 79. Einwand

Wenn jetzt über den Verordnungs- bzw. Kostenerstattungsausschluß dieses Glitazons diskutiert wird, dann muß die Frage beantwortet werden, ob es zum Beispiel für die

Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Hochrisikosituation bezüglich der anti-diabetischen Therapie Alternativen gibt.

Es ist bisher für kein anderes Antidiabetikum die Wirksamkeit bezüglich der Verminderung „harter“ Endpunkte bei Patienten mit manifesten makrovaskulären Erkrankungen bewiesen. Bisher zeigte lediglich der Einsatz von Metformin in einer relativ kleinen Untergruppe beim Diabetes mellitus Typ 2 sofort nach klinischer Manifestation (und damit ohne manifeste makrovaskuläre Komplikationen) in der UKPDS Éffekte bezüglich der Herzinfarkthäufigkeit (2, 3).

In der Nachuntersuchung der UKPDS, die 2008 veröffentlicht wurde, gibt es zusätzlich Belege für einen günstigen Effekt auch von Sulfonylharnstoffen und Insulin auf die kardiovaskuläre Ereignisrate, aber wieder nur im Sinne der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse beim Diabetes mellitus Typ 2. Allerdings sind diese Ergebnisse erst in der Nachbeobachtungsphase und mithin nicht mehr innerhalb des prospektiven, kontrollierten Studiendesigns erreicht worden und betreffen nur eine relativ geringe Zahl überlebender Patienten aus der primär in die UKPDS eingeschlossen Patientengruppe (4).

Ansonsten gibt es keinen weiteren Nachweis einer Verbesserung der makrovaskulären Ereignisrate weder im Sinne einer primären noch einer Sekundärprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch orale Antidiabetika, GLP-Präparate oder Insulin. Mithin ergibt sich unseres Erachtens ein Alleinstellungsmerkmal für Pioglitazon. Die genannten Effekte auf den sekundären Endpunkt und insbesondere die auf die Endpunkte bei Patienten mit vorbestehendem Apoplex wurden auch im Bericht des IQWiG anerkannt.

#### Bewertung:

Das IQWiG hat im Auftrag des GBA eine Nutzenbewertung für Pioglitazon und Rosiglitazon mit dem Ziel einer vergleichenden Nutzenbewertung der Glitazone vs. Placebo sowie vs. einer anderen blutzuckersenkenden, medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlung durchgeführt.

*„Die zu prüfende Intervention stellt jeweils das Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon) dar. Als Vergleichsbehandlung gilt jegliche andere blutzucker-*

*senkende Behandlung, medikamentös oder nicht medikamentös, sowie eine Placebogabe.*<sup>93</sup>

Diese Vorgehensweise entspricht den Vorgaben nach § 35b Satz 3 SGB V; „*die Bewertung erfolgt durch den Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen [...]*.“

Es wurde eine bilanzierende Bewertung der Evidenz zu Vorteils- und Schadenspotentialen der Glitazone gegenüber Placebo und Therapiealternativen vorgenommen.

Bewertung von Therapiealternativen siehe auch Einwand 25

### **Holman et al. 2008; 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes; N Engl J Med; 2008**

In die 10 Jahre follow-up Studie (von 1997 – 2007) von Home et al. waren 3.277 ehemalige Patienten aus der UKPDS Studie eingeschlossen. Potentielle Endpunkte wurden in jährlichen Visiten oder mittels Fragebögen eingeholt.

Es lag eine signifikante Reduktion der Endpunkte „jeder Diabetes bedingte Endpunkt“, Gesamtmortalität, diabetesbedingte Mortalität und Herzinfarkt in der intensivierten (sowohl für die intensivierte Therapie mit Metformin als auch mit Sulfonylharnstoff-Insulin) vs. der konventionellen Therapie vor. Signifikante Unterschiede zwischen konventioneller und intensiver Therapie bezüglich der Änderung des Körpergewichts bestanden nicht. Über das Vorliegen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (inkl. Des Auftretens von Hypoglykämien) wird nicht berichtet.

Die Studie weist methodische Mängel auf, so dass die Validität der Aussagen nicht als gesichert angesehen werden kann. Bei Abschluss der Nachbeobachtung liegen von 20 % der Teilnehmer keine Morbiditätsdaten vor. Die Erhebung des Outcome mittels Fragebogen birgt ein erhöhtes Risiko eines underreportings.

#### Zusammenfassung

Im Vergleich der PROactive Studie mit der UKPDS Studie zeigen sich keine vom IQWiG Abschlussbericht abweichenden Ergebnisse.

Für die Glitazone wurde vom IQWiG ein Zusatznutzen hinsichtlich der Reduktion von Hypoglykämien formuliert. Hinweise auf einen Zusatznutzen konnten unter Berücksichtigung eines kombinierten sekundären Endpunktes (Gesamtmortalität, nicht töd-

---

<sup>93</sup> Berichtsplan; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Stand 24.10.2007

lichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt)) sowie für eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit vorheriger Schlaganfallanamnese bezüglich der Vermeidung eines erneuten Auftretens eines Schlaganfalls für Pioglitazon vs. Placebo gezeigt werden. Dem gegenüber standen unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie schwerwiegende Herzinsuffizienzen, Knochenfrakturen bei Frauen, Ödembildungen, die unter der Behandlung mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin in der UKPDS Studie mit einer Beobachtungsdauer von 10 Jahren nicht vorkamen.

**Beschluss:**

keine Änderung

## Hypoglykämien

### 80. Einwand

Die Behandlung mit Glitazonen ist aufgrund des Wirkmechanismus nicht mit einem eigenständigen Hypoglykämierisiko vergesellschaftet. Deswegen ist die Kombinationstherapie mit Metformin im Gegensatz zur Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen mit einem signifikant niedrigeren Hypoglykämierisiko verbunden, was auch im Bericht des IQWiG anerkannt wird. Auch hier ergibt sich also ein eindeutiger, patientenrelevanter Vorteil der Glitazontherapie, der auch eine klare gesundheitsökonomische Dimension hat (5). Es sei darauf hingewiesen, dass die im Jahr 2008 publizierten Studien „ACCORD“, „ADVANCE“ sowie „VADT“ durch eine erhebliche Hypoglykämierate (einschl. schwerer Hypoglykämien) gekennzeichnet waren, die nach Meinung vieler Experten, allerdings ohne bisherigen harten wissenschaftlichen Beleg, auch Ursache für die beobachteten negativen Effekte im Rahmen dieser Studien sein könnten.

### Bewertung:

Die vom Stellungnehmer vorgetragene Argumente bezüglich des belegten Zusatznutzens wurden im IQWiG Abschlussbericht dargestellt.

Dem belegten Zusatznutzen der Glitazone bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien stehen schädliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie eine Erhöhung der Herzinsuffizienzrate, Steigerung des Körpergewichts, Ödembildung, Erhöhung der Knochenfrakturrate bei Frauen gegenüber.

Der GBA berücksichtigte hinsichtlich der Entscheidung zur Aufnahme der Glitazone in Anlage III der AM-RL vollumfänglich die Ergebnisse des Abschlussberichts.

### Beschluss:

keine Änderung

## Kombination mit Insulin

### 81. Einwand

Die Substanz Pioglitazon hat aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit im Sinne metabolischer Parameter und einer auch nachgewiesenen Sicherheit die Zulassung zur Kombinationsbehandlung mit Insulin erhalten. Diese Kombinationsbehandlung wirkt sich bei vielen Patienten mit schwerer Insulinresistenz sehr günstig auf die Qualität der Stoffwechseleinstellung und die therapeutisch notwendigen Insulindosen aus (6). Damit ergibt sich, neben dem Nutzen durch eine bessere Stoffwechselqualität, auch der ökonomische Nutzen durch eine wesentliche Kosteneinsparung für die verwendeten Insulindosierungen. Es ist darauf hinzuweisen, dass in der ProActive-Studie auch die Kombination von Insulin und Pioglitazon durch Fortführung der Vortherapie zum Einsatz kam (immerhin bei 33.1% der Patienten!), mithin ist diese Therapieoption in einer randomisierten kontrollierten Studie als Subgruppe untersucht worden und damit Bestandteil evidenzbasierter Therapiestrategien. Der Vorstand der SGSE stellt fest, daß die Kombinationsbehandlung von Pioglitazon und Insulin eine für die klinisch Praxis sehr wertvolle Möglichkeit der effektiven Behandlung von Typ 2-Diabetikern mit schwerer Insulinresistenz und hohen Insulindosierungen ist.

### Bewertung:

Die Ergebnisse der PROactive Studie bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wurden vom IQWiG im Abschlussbericht dargestellt und in die Nutzenbewertung der Glitazone eingeschlossen.

Die PROactive Studie untersuchte eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Placebo zu einer bestehenden antidiabetischen Behandlung. In der Placebogruppe nahm die Gabe an Insulin um 12,4 % und in der Pioglitazongruppe um 2,7 % zu. Der HbA1c Wert sank in der Placebogruppe um 0,3 % und in der Pioglitazongruppe um 0,8 %.

Trotz geringerer Insulingabe in der Pioglitazongruppe stieg das Körpergewicht und die Rate an Hypoglykämien im Vergleich zur Placebogruppe. Des Weiteren bestand in der Pioglitazongruppe eine höhere Rate von Herzinsuffizienzen und Knochenfrakturen bei Frauen.

**Lundershausen et al.; Effekt einer Kombinationstherapie von Insulin und Pioglitazon bei Typ 2-Diabetikern: Zwischenauswertung einer nicht interventionellen Studie; Diabetologie; 2009**

Lundershausen et al. beschreiben die Ergebnisse einer Zwischenauswertung einer nicht interventionellen Studie. Die Patienten erhielten mit Beginn der Studie zusätzlich zu Insulin Pioglitazon. Die Befunde der Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten erhoben. In den 6 Monaten wurden 3 Visiten durchgeführt, bei denen Insulindosis, Gewicht und Bauchumfang und zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums Serumlipide, Blutzucker und HbA1c-Wert bestimmt wurden. Von den mehr als 4.000 eingeschlossenen insulinbehandelten Typ-2-Diabetikern wurden in der Zwischenauswertung Daten von 2086 Studienteilnehmern berücksichtigt.

Es kam zur Absenkung der Insulindosis um 22 % sowie des HbA1c um 0,95%. Bezüglich verschiedener Surrogate wie Blutfettwerte traten Verbesserungen auf. Trotz Absenkung der Insulindosis, kam es zu keiner Veränderung des Körpergewichts. Es traten unter der zusätzlichen Behandlung mit Pioglitazon 13,7% mehr Ödeme auf.

Es handelt sich um eine Zwischenanalyse einer nicht interventionellen Studie. Diese Arbeit besitzt eine hohe Anfälligkeit für Verzerrungen.

#### Zusammenfassung

Die vorgelegten Studien belegen keine Verminderung von unerwünschten Arzneimittelereignissen oder einen positiven Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte durch die Reduktion der Insulingabe bei parallelem Pioglitazongebrauch.

#### Beschluss:

keine Änderung

## **Niereninsuffizienz**

### **82. Einwand**

Die Einsetzbarkeit von Pioglitazon bei schwerer Niereninsuffizienz bis zur einer Clearance von 4 ml/min ist von klinischer Relevanz und auch ohne Alternative (Glibenclamid, Metformin sind kontraindiziert). Auch hier ergibt sich damit ein praxisrelevanter Zusatznutzen.

### **Bewertung:**

Die vom Stellungnehmer vorgetragene Argumente wurden bereits in vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 15

### **Beschluss:**

keine Änderung

## **Späteres Eintreten der Insulinbedürftigkeit**

### **83. Einwand**

In der Proactive -Studie konnte gezeigt werden, dass es in der Verumgruppe signifikant später zum Eintritt der Insulinpflichtigkeit kommt. Diese und die Tatsache einer effektiveren Monotherapie bringen patientenbezogene und pharmakoökonomische Vorteile mit sich, die angesichts hoher Kosten der Insulintherapie (für Insulin und Blutzuckerselbstkontrolle) relevant sind.

### **Bewertung:**

siehe Einwand 81

### **Beschluss:**

keine Änderung

## Bewertung der Nebenwirkung

Es ist anzuerkennen, dass die Behandlung mit Glitazonen auch mit Nebenwirkungen assoziiert ist, unter denen vornehmlich Gewichtszunahme, Ödemneigung, Herzinsuffizienz und eine erhöhte Rate peripherer Frakturen bei Frauen zu erwähnen sind.

### 84. Einwand

Das Problem der **Gewichtszunahme** ist ein generelles Problem, was mit zunehmendem Lebensalter in der Allgemeinbevölkerung und natürlich auch bei Diabetikern und damit auch im Verlaufe einer Diabetestherapie zu beobachten ist. Hiervon gibt es nur wenige Ausnahmen (Metformin, DPP-4-Hemmer, GLP-1- Präparate). Die Relevanz einer im Rahmen einer medikamentösen Therapie beobachteten Gewichtszunahme (nur z.T. durch die Therapie verursacht) an sich für die Prognose des Diabetes, d.h. für das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen ist bisher nicht belegt. Gewichtszunahme ist sicherlich kein erwünschter Effekt und geht häufig mit der Veränderung einer Reihe von Surrogatparametern (Fettstoffwechsel, Blutdruck etc.) einher, ein eindeutiger Beleg für einen negativen Effekt bezüglich der Prognose mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen ist daraus mangels entsprechender Daten nicht abzuleiten. Es ist darauf hinzuweisen, daß Gewichtszunahme oder Übergewicht in Deutschland in der Regel nicht als Erkrankungen angesehen werden; eine medikamentöse Behandlung der Adipositas zu Lasten der GKV ist ausgeschlossen. Die Behandlung mit Pioglitazon führt –trotz der beschriebenen Gewichtszunahme- zu günstigen Veränderungen der Lipidparameter und des Blutdrucks. In der UKPDS führten auch die Behandlungsstrategien, die mit einer Gewichtszunahme verbunden sind (Sulfonylharnstoffe, Insulin), innerhalb der Studienzeit zu einer vorteilhaften Beeinflussung mikrovaskulärer Endpunkte (3), in der Nachbeobachtungsphase auch.

### Bewertung:

Eine durch ein Arzneimittel bedingte Gewichtszunahme stellt für den Patienten eine relevante Beeinträchtigung dar. Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden.

Das IQWiG fand Hinweise für eine Gewichtszunahme für Rosiglitazon und Pioglitazon sowohl in aktiv als auch Placebo-kontrollierten Studien.

Bewertung der Blutfettwerte: siehe Einwand 37

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 85. Einwand

Die Pathogenese der **Ödeme** ist wohl vielgestaltig. Sie sind sicher nur zu einem geringen Teil auf eine klinisch relevante und schwere Herzinsuffizienz zurückzuführen; die günstige kardiovaskuläre Prognose der Patienten (7, 8), die in den entsprechenden Studien als Herzinsuffizienz klassifiziert wurden, unterscheidet sich deutlich von der sonst schlechten Prognose der manifesten Herzinsuffizienz beim Diabetiker und spricht entweder für eine besondere Verlaufsform dieser Herzinsuffizienzen, für einen entsprechenden Zusatznutzen von Pioglitazon in diesem Kontext oder aber für eine Fehlinterpretation der Ödeme im Sinne einer Herzinsuffizienz. Das Auftreten von Ödemen ist ein lang bekanntes klinisches Phänomen aus Phasen der Stoffwechseleoptimierung, z.B. bei der Initiierung der Insulintherapie und ist Folge temporärer Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes in den verschiedenen Kompartimenten.

#### Bewertung:

**Inzucchi et al.; Insulin-Sensitizing Antihyperglycemic Drugs and Mortality After Acute Myocardial Infarction; Diabetes Care; 2005**

**Masoudi, et al.; Thiazolidinediones, Metformin, and Outcomes in Older Patients With Diabetes and Heart Failure: An Observational Study; Circulation; 2005**

Bei den Arbeiten von Inzucchi et al und Masoudi et al. handelt es sich um retrospektive Sekundärdatenanalysen. Sekundärdatenanalysen besitzen ein hohes Risiko für Verzerrungen.

Bewertung von Ödemen und Herzinsuffizienzen: siehe Einwand 32, 33, 34

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 86. Einwand

Die Zunahme peripherer, nicht Osteoporose-typischer **Frakturen** bei Frauen ist sicherlich ein ernstzunehmendes Problem, das einer weiteren kritischen Untersuchung bedarf. Frakturrateerhöhungen und/oder Osteoporose werden unter einer Reihe häufig eingesetzter Pharmaka beobachtet, so bei den breit eingesetzten Glukokortikoiden, aber auch bei dem vielgenutzten Protonenpumpenhemmer Omeprazol (9). Angesichts des etablierten und eigenständigen und durch kein anderes Präparat bisher nachgewiesenen Zusatznutzen von Pioglitazon in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 muß unseres Erachtens dieses Risiko in kritischer Abwägung zur Erzielung des für die Prognose des Patienten relevanten Zusatznutzens in Kauf genommen werden, wie bei anderen Medikamenten auch. Weitere Untersuchungen dieses Phänomens mit dem Ziel der Eingrenzung hochgradig frakturgefährdeter Patientinnen sollten gleichwohl erfolgen. Hinweise auf das Frakturrisiko sind in den entsprechenden Arzneimittelinformationen enthalten.

#### Bewertung:

Das IQWiG führte eine Nutzenbewertung nach § 35b SG V durch. Es fand eine Bewertung der Glitazone im Vergleich zu oralen Antidiabetika statt. Arzneimittel anderer Indikationen sind nicht Bestandteil der Nutzenbewertung.

#### Beschluss:

keine Änderung

### **3.7 Stellungnahme Institut für klinische Forschung und Entwicklung GmbH (ikfe)**

#### **87. Einwand**

Der G-BA hat am 28.05.2009 ein Stellungnahmeverfahren zur Erstattungsfähigkeit der „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ eröffnet. Der Beschlussentwurf begründet sich im Wesentlichen auf die Empfehlung des IQWiG zur Nutzenbewertung von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Version 1.0 vom 26.11.2008). Wie bereits in unserer Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht vom 14.07.2008 und im Rahmen der Anhörung von uns vorgebracht, weist der Bericht des IQWiG jedoch grobe Mängel auf, welche auch im Abschlussbericht des IQWiG in keinster Weise berücksichtigt wurden.

Es ist daher davon auszugehen, dass im Abschlussbericht des IQWiG

- von einem unzutreffenden und unvollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen wird
- die wertende Beurteilung unschlüssig und nicht nachvollziehbar ist
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Würdigung der Stellungnahmen tatsächlich nicht stattgefunden hat.

Auch die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ des G-BA am 28. Mai 2009 vorgelegte Begründung „Tragende Gründe“ ist irrational und kann selbst mit dem vom IQWiG vorgelegten, mangelhaften Abschlussbericht nicht in Einklang gebracht werden.

#### **Bewertung:**

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität hin überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und

- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Die vom Stellungnehmer genannte Stellungnahme zu dem IQWiG Vorbericht enthält keine, unter Berücksichtigung der bisher vorgetragenen Einwänden, zusätzlichen oder inhaltlich abweichenden Argumente.

Die „Tragenden Gründe“ zum Beschlussentwurf des GBA geben die relevanten Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts wieder. Der Stellungnehmer nennt im Einzelnen keine Mängel, auf die er seine Behauptungen stützt.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 88. Einwand

Es ist ferner anzumerken, dass neue Studiendaten zur Bedeutung der Hypoglykämie für das kardiovaskuläre Risiko des Typ 2 Diabetikers im Abschlussbericht des IQWiG nicht einfließen konnten und daher die Sachlage im Abschlussbericht des IQWiGs nicht entsprechend des jetzt aktuellen Wissensstandes darstellbar war.

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 weisen eine drastisch erhöhte Inzidenz und Mortalität kardiovaskulärer Komplikationen auf. Mehr als drei Viertel aller Patienten mit einem Diabetes mellitus versterben aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen. Das Risiko für einen Patienten mit einem Diabetes mellitus unter einer anti-diabetischen Therapie einen Herzinfarkt zu erleiden, ist vergleichbar mit dem Risiko eines Patienten, der in der Vergangenheit bereits einen Herzinfarkt erlitten hat (Haffner et al. 1998; Schramm et al. 2008). Vordringlichstes Ziel einer Therapie des Diabetes mellitus muss daher eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos des Patienten sein. In der UKPDS konnte gezeigt werden, dass eine anti-hyperglykämische Therapie mit Metformin, Sulfonylharnstoffen und Insulin das mikrovaskuläre Risiko bei Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 reduziert, das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkten oder Schlaganfälle jedoch nicht beeinflusst werden konnte (Stratto et al. 2000)

Auch drei neue Studien zur Bedeutung der intensiven Blutzuckereinstellung auf die kardiovaskuläre Prognose von Patienten mit einem länger bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 konnten keine positiven Effekte einer rein am Blutzucker ausgerichteten

Therapie auf makrovaskuläre Ereignisse darstellen. Während sich in der ACCORD Studie in der Gruppe der intensiv behandelten Patienten gar eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität darstellte (Gerstein et al. 2008; Patel et al. 2008; Duckworth et al. 2009). Auch wenn die Ursachen dieser negativen Ergebnisse nicht abschließend geklärt sind, wird von nationalen und inter-nationalen Fachgesellschaften ein Zusammenhang mit bestimmten pharmakologischen Interventionen und den vermehrt aufgetretenen Hypoglykämien gesehen.

Wie auch im IQWIG Bericht bestätigt, konnte unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Pioglitazon zweifelsfrei eine Reduktion des Hypoglykämierisikos im Vergleich zu einer Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Metformin dargestellt werden. Die Bedeutung dieser Reduktion des Hypoglykämierisikos als Patienten-relevanter Endpunkt muss daher neu eingeordnet und bewertet werden.

Zahlreiche Untersuchungen deuten auf ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko des Typ 2 Diabetikers unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Insulin hin. Während in einer retrograden, post-hoc Analyse der UKPD Studie an einem Sub-kollektiv mit 342 Patienten unter Monotherapie mit Metformin eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos dargestellt wurde, war in der gleichen Studie die Sulfonylharnstofftherapie mit Metformin und die Insulintherapie durch ein erhöhtes kardio-vaskuläres Risiko charakterisiert (Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352 (9131): 837-53. / Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352 (9131): 854-65. PM:9742977.). Neuere Untersuchungsdaten untermauern den Verdacht einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Pfutzner et al. 2005; Pantalone 2009; Simpson et al. 2006; Evans et al. 2006;), Sulfonylharnstoffen in Verbindung mit Metformin (Rao et al. 2008) und einer Therapie mit Insulin (Eurich et al. 2007; Anselmino et al. 2008; Mellbin et al. 2008; Margolis et al. 2008). Darüber hinaus deuten epidemiologische Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Sulfonylharnstoffen und dem gehäuften Auftreten maligner Erkrankungen hin (Monami et al. 2008).

Wie auch im Abschlussbericht des IQWIG vermerkt, konnte unter Pioglitazon ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall in der PROactive Studie dargestellt werden (Dormandy et al. 2005; Betteridge et al. 2008). Darüber hinaus wurde durch das IQWIG ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten

hatten, Pioglitazon zugesprochen. Leider bleibt auch im Abschlussbericht unerwähnt, dass auch Patienten, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten, einen Zusatznutzen durch die Therapie mit Pioglitazon hatten (Erdmann et al. 2007). In einer Metaanalyse von 19 Studien mit über 16.000 Patienten konnte eine kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Typ 2 Diabetikern unter einer Therapie mit Pioglitazon belegt werden (Lincoff et al. 2007).

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 12, 25, 26

Der Stellungnehmer zitiert neben den in den Einwänden 12, 25, 26 vorgetragene Studien weitere Arbeiten. Diese Studien zeigen kein zusätzliches valides Erkenntnismaterial auf. Es handelt sich nicht um qualitativ hochwertige randomisierte klinische Studien eines hohen Evidenzgrades zu patientenrelevanten Endpunkten.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 89. Einwand

Diesen Hinweisen auf einen Zusatznutzen des Pioglitazons wird im Abschlussbericht des IQWiG sowie im Entwurf des G-BA Beschlusses als „besondere unerwünschte Nebenwirkungen“ das vermehrte Auftreten einer **Herzinsuffizienz** sowie eine erhöhte Frakturrate gegenübergestellt. In verschiedenen Studien wurde ein Hinweis auf eine erhöhte Inzidenz einer dekompensierten Herzinsuffizienz unter einer Therapie mit Glitazonen gefunden (Dormandy et al. 2005; Delea et al. 2003; Gerstein et al. 2006). In der PROactive Studie wurden bei 5,7 % der Pioglitazon und bei 4,1 % der Plazebo behandelten Patienten eine Herzinsuffizienz als unerwünschte Nebenwirkung registriert. Drei große Metaanalysen konnten den Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer dekompensierten Herzinsuffizienz und einer Behandlung mit Glitazonen bestätigen (Lago et al. 2007; Lincoff et al. 2007; Singh et al. 2007). Trotz der erhöhten Inzidenz einer dokumentierten Herzinsuffizienz konnte in keiner der drei genannten Metaanalysen eine gesteigerte Gesamt- oder kardiovaskuläre Mortalität gefunden werden. In einer retrospektiven Untersuchung der Krankenhauseinweisungen und Todesfälle von

5.518 Patienten mit einer Herzinsuffizienz und einem Diabetes mellitus lag der Anteil der Patienten unter einer Glitazontherapie bei 16,4 % im Vergleich zu 15,8 % in der nicht mit Glitazonen behandelten Gruppe (Aguilar et al. 2007). Die Gesamtsterblichkeit lag bei 20,5 % in der Pioglitazongruppe im Vergleich zu 25,4 % in der Gruppe der Diabetiker ohne Glitazontherapie.

In einer Kohortenstudie mit 16.417 Diabetikern im Alter über 65 Jahren, die mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz aus einem Krankenhaus entlassen wurden, verstarben im darauffolgenden Jahr 30,1 % der glitazonbehandelten Patienten im Vergleich zu 36,0 % der Vergleichsgruppe (Masoudi et al. 2005). Ähnliche Daten wurden auch bei herzinsuffizienten Patienten in der PROactive Studie mit einer signifikanten Risikoreduktion für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall unter Pioglitazontherapie beobachtet (Erdmann et al. 2007) In einer Kohortenstudie mit 23.440 Typ 2 Diabetikern war das Auftreten einer dekompensierten Herzinsuffizienz unter einer Therapie Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen vergleichbar, während eine Insulintherapie mit der häufigsten Inzidenz einer dekompensierten Herzinsuffizienz einherging (Karter et al. 2005).

Somit kommt es unter einer Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapie mit Metformin häufiger zu einer klinischen Manifestation einer Herzinsuffizienz. Eine erhöhte Letalität ergibt sich hieraus jedoch nicht. Im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen kann unter Pioglitazon keine erhöhte Inzidenz einer Herzinsuffizienz dargestellt werden. Im Vergleich mit Insulin stellt sich die Inzidenz einer Herzinsuffizienz unter Pioglitazon gar geringer dar (Karter et al. 2005; Rajagopalan et al. 2004).

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 33 - 35

Der Stellungnehmer zitiert neben den in den Einwänden 33 – 35 vorgetragenen Studien weitere Arbeiten. Diese Studien zeigen kein zusätzliches valides Erkenntnismaterial auf. Es handelt sich um retrospektive Sekundärdatenanalysen. Diese besitzen ein hohes Risiko für Verzerrungen.

#### Beschluss:

keine Änderung

## 90. Einwand

In Studien mit Glitazonen wurde bei Frauen ein erhöhtes **Frakturrisiko** beobachtet. Unter Pioglitazon wurden Frakturen bei 2,6% der Frauen im Vergleich zu 1,7% der Frauen unter Vergleichstherapie beobachtet. Das absolute Risiko wurde somit durch Pioglitazon um 0,9 % gesteigert (Fachinformation Actos). Im Vergleich mit einem erhöhten Frakturrisiko bei vielen anderen häufig eingesetzten Substanzen, wie Vitamin K-Antagonisten (Caraballo et al. 1999; Rejnmark et al. 2008), Protonenpumpeninhibitoren (Targownik et al. 2008; Yang et al. 2006), Beta Blockern (Rejnmark et al. 2004) oder Antiepileptika (Souverein et al. 2006; Vestergaard et al. 2004), ist dies eine sicherlich zu beachtende, aber in der Nutzen-Risiko-Abwägung eher als selten und tolerierbare Nebenwirkung einzuschätzen.

### Bewertung:

Das IQWiG führte eine Nutzenbewertung nach § 35b SGB V durch. Es fand eine Bewertung der Glitazone im Vergleich zu oralen Antidiabetika statt. Arzneimittel anderer Indikationen sind nicht Bestandteil der Nutzenbewertung.

### Beschluss:

keine Änderung

## 91. Einwand

Große Probleme bestehen in der pharmakologischen antidiabetischen Therapie von Typ 2 Diabetikern mit einer eingeschränkten **Niereninsuffizienz**. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind bei diesen Patienten weitgehend kontraindiziert. Die Therapie mit Insulin ist mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme verbunden. Pioglitazon kann gerade bei diesen Patienten ohne Anstieg des Hypoglykämierisikos eingesetzt werden. Ferner ergeben sich aus der PROactive Studie Hinweise, dass insbesondere Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion von den kardiovaskulär protektiven Eigenschaften dieser Substanz profitieren (Schneider et al. 2008).

### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 15, 40

Beschluss:

keine Änderung

### 3.8 Stellungnahme Professor Hanefeld

#### Warum sind Glitazone zur Zeit unverzichtbar?

##### 92. Einwand

Glitazone als PPAR $\gamma$  Agonisten sind bis heute die einzigen langfristig wirkenden oralen Antidiabetica, die die Insulinresistenz bei Prädiabetes und Typ 2 Diabetes durchbrechen und damit der Progression des Diabetes entgegenwirken [2;3]. Dies wurde eindrucksvoll in der RECORD Studie, auch für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen, belegt [Gerstein et al. 2006]. Damit assoziiert, ist die Korrektur eines Clusters proatherogener, proinflammatorischer Prozesse und der Albuminurie unabhängig und über die blutzuckersenkende Wirkung hinaus [Gerstein et al. 2006; Gerstein et al. 2008; Gross 2007]. Davon profitieren besonders Patienten mit Typ 2 Diabetes und metabolischem Syndrom.

Deshalb wurden Glitazone weltweit zugelassen und werden weltweit für diesen Personenkreis verordnet, insbesondere in Ländern mit hohem Standard und kritischen Arzneimittelbehörden (USA, EU, Japan etc.)

##### Bewertung:

Die Ergebnisse der RECORD Studie wurden in Einwand 14 dargestellt.

Die RECORD-Studie bestätigt die Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichtes. Bezüglich der vom IQWiG untersuchten patientenrelevanten Endpunkte wie Mortalität, makro- und mikrovaskulärer Folgekomplikationen konnte kein Vorteil einer Therapie mit Rosiglitazon gezeigt werden. Dem gegenüber liegen ein vermehrtes Auftreten an Herzinsuffizienzen, Knochenbrüchen und ein deutlicher Anstieg des Körpergewichts unter der Therapie mit Rosiglitazon vor.

Des Weiteren verweist der Stellungnehmer auf pharmakodynamische Eigenschaften der Glitazone sowie die Beeinflussung von Surrogaten.

Zu diesen Argumenten wurde in den Einwänden 70 und 76 Stellung genommen.

Zudem weist der Stellungnehmer auf einen positiven Einfluss der Glitazone auf den Surrogatparameter Mikroalbuminurie hin.

##### Surrogat Mikroalbuminurie

Das IQWiG bewertete die Mikroalbuminurie als nicht validen Surrogatparameter.

*„Um die Mikroalbuminurie als einen evaluierten Surrogatparameter in klinischen Studien zu verwenden, hätte eine Studie die Wirkung einer Intervention auf die Mikroalbuminurie und einen patientenrelevanten Endpunkt (z. B. Dialysenotwendigkeit) zeigen müssen“.*  
(Auftrag A05-05A; Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan)

Der G-BA folgt dem IQWiG in der Bewertung des Surrogatparameters „Mikroalbuminurie“ als nicht ausreichend valide. Die Nutzenbewertung nach § 35b bewertet den Patienten-Nutzen auf Basis patientenrelevanter Endpunkte. Der Stellungnehmer führt keine – wie vom IQWiG geforderte – Interventionsstudie an, die einen plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Änderung der Mikroalbuminurie und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts zeigt.

Beschluss:

keine Änderung

### 93. Einwand

Als innovative Stoffklasse, die über eine Aktivierung der PPAR $\gamma$  Rezeptoren wirken, sind Glitazone die am besten untersuchten oralen Antidiabetica, auch im Hinblick auf Outcome Daten und Evidenz basierte Studien.

Für fortgeschrittenen Typ 2 Diabetes mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko liegt bisher für Pioglitazon als einzigem Antidiabeticum eine Evidenz für die Prävention von Herzinfarkten und Schlaganfällen vor [7,8].

Bewertung:

Kardiovaskulärer Nutzen von Pioglitazon: siehe Einwand 36

Beschluss:

Keine Änderung

### 94. Einwand

Für die Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen konnte erstmalig in einer großen prospektiven Studie eine Non-Inferiority für kardiovaskuläre Endpunkte im Vergleich zur traditionellen Kombination Metformin + Sulfonylharnstoff nachgewiesen werden. In der Rosiglitazonkombination starben weniger Patienten (n.s.), wurde die Progression des Diabetes im Vergleich zur etablierten Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoffe signifikant verzögert (was weniger Insulinbedarf zur Folge hat) und die Nephropathie signifikant verringert [4].

#### Bewertung:

Die Ergebnisse der RECORD Studie wurden in Einwand 14 dargestellt.

Bezüglich des kombinierten primären Endpunktes (kardiovaskuläre Hospitalisierung und kardiovaskuläre Todesfälle) sowie der Gesamt- und der kardiovaskulären Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rosiglitazon zu Metformin und Sulfonylharnstoffen. Dem gegenüber liegen ein vermehrtes Auftreten an Herzinsuffizienzen, Knochenbrüchen und ein deutlicher Anstieg des Körpergewichts unter der Therapie mit Rosiglitazon vor.

Aussagen zur Progression des Diabetes sowie zur Auswirkungen auf den Eintritt einer Nephropathie werden in dem Artikel von

**Home et al.; Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial; The Lancet; June 2009**

nicht getroffen.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 95. Einwand

Die soeben publizierte BARI 2D Studie bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarsklerose zeigt im allgemeinen eine Gleichwertigkeit der Kombination einer ‚insulinsensitivierenden‘ Therapie (Metformin + Glitazon – überwiegend Rosiglitazon) gegenüber ‚insulinsubstituierender‘ Behandlung. Bei fortgeschrittener Koronarkrankheit schnitt die Insulinsensitizer Therapie jedoch signifikant besser ab [9].

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 72

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 96. Einwand

Meta-Analyse zur Reoklusionstherapie [10]

In einer Metaanalyse von 7 Studien mit 608 Patienten zur interventionellen Therapie von Koronarverschlüssen konnte gezeigt werden, dass unter Glitazonen (Pioglitazon und Rosiglitazon) die Notwendigkeit zur Reoklusionstherapie um mehr als 50 % gesenkt werden konnte – eine enorme Kostenersparnis u.a..

#### Bewertung:

**Riche et al.; Thiazolidinediones and Risk of Repeat Target Vessel Revascularization Following Percutaneous Coronary Intervention; Diabetes Care; 2007**

Von den 7 in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien, wurden in 2 Studien (n=339) in den Kontrollarm Probanden eingeschlossen, die nicht an Diabetes erkrankt waren.

Die vorliegende Meta-Analyse ist nicht geeignet, um valide Aussagen zum Nutzen der Glitazone in der Indikation „Diabetes“ ableiten zu können.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 97. Einwand

Glitazone haben in Kombination mit Metformin eine signifikant niedrigere Hypoglykämierate [11]. Die aktuellen Megatrials [ACCORD 12, VADT 13, Advance 14] haben die

deletären Folgen von Hypoglykämien eindrucksvoll belegt. Besondere Aufmerksamkeit verdient auch das mit Hypoglykämien verbundene Risiko, eine Demenz zu entwickeln [15] mit katastrophalen Folgen für die Betroffenen und hohen Kosten.

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

Hypoglykämierate siehe Einwand 9, 12

Demenz siehe Einwand 12

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 98. Einwand

Pioglitazon ist laut Fachinformation 2007 als einziges OAD bei schwerer Niereninsuffizienz einsetzbar.

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 15

#### Beschluss:

keine Änderung

## Risiken bei Einnahme von Glitazonen

### 99. Einwand

Sowohl für Pioglitazon als auch Rosiglitazon war die Zahl unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu den etablierten aktiven Vergleichssubstanzen, laut IQWiG Bericht, nicht signifikant verschieden.

#### Herzinsuffizienz:

Die Hazardratio betrug hierfür in ADOPT [16], PROactive [8] und RECORD [4] übereinstimmend ~ 2. In allen drei Studien lag aber die Gesamtsterblichkeit und Todesrate an kardiovaskulären Ereignissen in der Glitazongruppe unter der der Vergleichsgruppe.

#### Frakturen:

Diese steigen bei Frauen zweifelsohne signifikant an. Deshalb sollten Personen mit erhöhten Frakturrisiko von der Glitazonthherapie ausgeschlossen werden.

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

Siehe Einwand 14, 20, 33, 78

#### Beschluss:

keine Änderung

### 3.9 Stellungnahme Professor Galle

#### 100. Einwand

[...]

Die Mortalität von nierenkranken Diabetikern (dialysepflichtigen oder noch nicht dialysepflichtig) korreliert hochsignifikant mit der Güte der Blutzuckereinstellung [2]. Eine gute Blutzuckerkontrolle verhindert diabetische Komplikationen bei Dialysepatienten wie zum Beispiel Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, proliferative Retinopathie und gastrointestinale Blutungen. Allerdings ist die Auswahl der Antidiabetika, die bei den Patienten eingesetzt werden können, bereits bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 50 ml/min sehr eingeschränkt. Ab einer GFR < 50 ml/min kann beispielsweise das orale Standard-Antidiabetikum Metformin nicht mehr gegeben werden, und ab einer GFR < 30 ml/min können nur noch Insulin, Repaglinid, die Glitazone und Amylin eingesetzt werden (siehe Tabelle). Pioglitazon ist dabei das einzige orale Antidiabetikum, das bis zu einer GFR vom 4 ml/min keiner Dosisanpassung bedarf. Da die Blutzuckereinstellung bei niereninsuffizienten Diabetikern, wie oben ausgeführt besonders wichtig ist, müssen dem Nephrologen alle therapeutischen Optionen offen stehen. Dieses ohnehin beschränkte therapeutische Portfolio darf nicht durch Verordnungsausschlüsse weiter eingeeengt werden.

**Zulassungsstatus Antidiabetica und GFR**

	Dialyse	<30 ml	30-60 ml	>60 ml
Insulin	•	•	•	•
Glinid	(• )*	(• )*	•	•
Glitazon	?	•	•	•
Amylin	-	•	•	•
GLP-1	-	-	•	•
Glukosidasehem.	-	-	•	•
Sulfonylharnstoff	-	-	(• )	•
Endocannabinoid	-	-	•	•
Gliptid	(-)	(-)	(-)	•
Biguanid	-	-	-	•

( ) = Dosisanpassung; \* = nur Repaglinide

An dieser Stelle sei auch betont, dass auch aus nephrologischer Sicht der Nutzen der Glitazone den potenziellen Schaden eindeutig überwiegt. In einer Subgruppenanalyse aus der PROactive-Studie wurden Patienten mit einer GFR < 60 ml/min separat ausgewertet. Patienten mit einer GFR < 60 ml/min profitierten von der Therapie mit Pioglitazon deutlich mehr als Patienten mit einer GFR • 60 ml/min [3]. Risiken der Therapie mit Glitazone wie zum Beispiel Ödeme oder Herzinsuffizienz sind für den Nephrologen weniger relevant, da die Patienten engmaschig kontrolliert werden. Des Weiteren wird der Wasserhaushalt ohnehin im Wesentlichen durch die Dialyse kontrolliert eingestellt.

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 15, 40

#### Beschluss:

keine Änderung

### 3.10 Stellungnahme PD Dr. Pörner

#### 101. Einwand

Aus kardiovaskulärer Sicht ist der diabetische Patient nach wie vor eine klinische Herausforderung, da die erhöhte Insulinresistenz und die metabolischen Veränderungen zu wesentlich schlechteren Langzeitergebnissen nach perkutanen Revaskularisationsverfahren sowie nach akuten Koronarsyndromen führen, auch wenn die primäre Behandlung erfolgreich war. Deshalb sind wir auf Therapieoptionen angewiesen, die bekanntermaßen auf die kardiovaskuläre Komponente effektiv und nachhaltig wirken. Neben Metformin stehen seit einigen Jahren die Glitazone als orale Antidiabetika zur Verfügung, von denen das Pioglitazon im Rahmen von kontrollierten randomisierten Studien die kardiovaskulären Endpunkte günstig beeinflusst hat (Dormandy et al. 2005). Obwohl es sich in erster Linie um Klasseneffekte handelt, zeigen die Studienergebnisse signifikante Unterschiede zugunsten Pioglitazon in Vergleich zu Rosiglitazon, insbesondere im Hinblick auf die Anwendungssicherheit (Singh et al. 2007; Dormandy et al. 2009), die diesbezüglich zu differenzierten Empfehlungen der Fachgesellschaften geführt haben (Nathan et al. 2009).

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

Ergebnisse der PROactive Studie (Dormandy 2005): siehe Einwand 25, 36

Bewertung der Anwendungssicherheit der Glitazone: siehe Einwand 27, 28, 34, 42

Sowohl für Rosiglitazon als auch für Pioglitazon wurde ein hohes Schadenspotential vor allem bezüglich des Auftretens von Herzinsuffizienzen und Knochenfrakturen nachgewiesen.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 102. Einwand

Die günstigen kardiovaskulären Effekte der PPAR-Gamma-Agonisten und insbesondere des Pioglitazons können folgendermaßen zusammengefasst werden:

#### 1. Reduktion des kardiovaskulären Risikos

1.1. Die Glitazone führen zu einer besseren Blutzuckerkontrolle und senken effektiv den Glukoseplasmaspiegel und den HbA1c-Wert ähnlich wie Metformin und Sulfonamide. Darüber hinaus können sie der unter Metformin und vor allem unter Sulfonylharnstoffpräparaten beobachteten Anstiegsneigung von HbA1c entgegenwirken (Hanefeld et al. 2006).

#### Bewertung:

Der Einsatz von Antidiabetika wird mit dem Ziel durchgeführt, den Blutzuckerspiegel abzusenken. Der HbA1c-Wert wird dabei zum Beweis der Wirksamkeit eines Antidiabetikums verwendet. Neben dem Beweis der Absenkung des HbA1c Wertes muss ein Arzneimittel im Rahmen einer Nutzenbewertung auch einen Nachweis auf eine positive Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte unter Berücksichtigung des Schadenspotentials zeigen.

Ein stärkeres Absenken des Blutzuckerspiegels führte zum Beispiel in der ACCORD Studie im intensivierten Studienarm (HbA1c Ziel-Wert < 6 %) im Vergleich zu einem konventionellen Studienarm (HbA1c Ziel-Wert 7,0 -7,9 %) sogar vermehrt zu Todesfällen.

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 103. Einwand

1.2. Senkung der Insulinresistenz und Optimierung des Lipidprofils. Durch die Erhöhung der Insulinsensitivität vermögen die Glitazone einen pathogenen Mechanismus der arteriellen Hypertonie und der Gefäßproliferation zu verhindern und sind diesbezüglich sogar im direkten Vergleich den Sulfonylharnstoffpräparaten und Metformin überlegen (10, 11). Ferner wurde ein unabhängiger Effekt auf die diabetische Hyperlipoproteinämie bewiesen, die folgende Komponenten umfasst: HDL-Erhöhung, Senkung der small-dense-LDL-Partikel, Senkung der freien Fettsäuren und der Triglyzeride, Verringerung

der Triglyzeridabsorption und der hepatischen Triglyzeridsynthese (12). Diese Effekte treten unabhängig von den Glykämiewerten auf und sind ausgeprägter als unter Metformin und Sulfonylharnstoffpräparaten.

#### Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 37

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 104. Einwand

1.4. Beeinflussung wichtiger Mechanismen und Risikoparameter der Arteriosklerose. Hierzu zählt eine Reihe von erwiesenen metabolischen Effekten, die verschiedene Mechanismen der Gefäßproliferation und Endotheldysfunktion effektiv beeinflussen. Dazu zählen die Verminderung der Gerinnungsaktivierung und die Reduktion des Gefäßinflammationsstatus, dokumentiert durch die Senkung von PAI-1 und von Willebrand Faktor sowie von hsCRP, TNFalpha und sCD40L, die bekanntermaßen mit der Progression der Arteriosklerose und Förderung der Atherothrombose assoziiert sind (14). Ferner fanden sich günstige Effekte im Hinblick auf die Stabilisierung atherosklerotischer Plaques durch Inhibition der Matrixmetalloproteinasen (15). Ein der wichtigsten pleiotropen Effekte der Glitazone ist die Erhöhung von Adiponectin (stärker im Vergleich zu Metformin), wodurch die Progression der Atherosklerose und die Endotheldysfunktion verhindert werden (16).

#### Bewertung:

Der Stellungnehmer zählt Biomarker bzw. Surrogate auf, die durch Glitazone beeinflusst werden.

Das IQWiG stellt in seinem Methodenpapier „Allgemeine Methoden“ Version 3.0 27.10.2008 zu Surrogaten folgendes fest:

*„Surrogatendpunkte werden in der medizinischen Forschung häufig als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte verwendet, meist um Aussagen zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen früher und einfacher zu erhalten. Die meisten Surrogatendpunkte sind jedoch in dieser Hinsicht nicht verlässlich und können bei der Nutzenbewertung irreführend sein. Surrogatendpunkte werden im Rahmen der Nutzenbewertung des Institutes in der Regel nur dann als Beleg des (Zusatz-)Nutzens einer Intervention in Betracht gezogen, wenn zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden gezeigt wurde, dass der Effekt von Interventionen mit vergleichbarem Wirkmechanismus auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird. In der Regel sind dafür eindeutige Belege aus Interventionsstudien eines plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhangs zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts erforderlich.“*

Es werden vom Stellungnehmer auch keine Interventionsstudien zum Beleg eines gesicherten Zusammenhangs zwischen einem Surrogat und einem patientenrelevanten Endpunkt vorgelegt.

Das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht keinen der vom Stellungnehmer aufgeführten Surrogate oder Biomarker aufgenommen.

**Beschluss:**

keine Änderung

## 105. Einwand

### 2. Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes

Die o.g. pleiotropen Effekte der PPAR-Gamma-Agonisten, die am besten für Pioglitazon untersucht worden sind, ließen sich auch in verbesserte kardiovaskuläre Langzeitergebnisse übertragen, die im Rahmen kontrollierter Studien beobachtet wurden. So konnte in der Endpunkt-Studie PROactive gezeigt werden, dass eine Therapie mit Pioglitazon:

- das Risiko für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod um 16% senken kann, und:

- für den kombinierten Endpunkt Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, Amputation oberhalb des Knöchels und Revaskularisierung an der unteren Extremität eine Risikoreduktion um 10% bewirkte (5).
- die cerebrovaskulären Ereignisse als wesentliche Komponente der vaskulären Morbidität senkt. Es konnte in einer Subgruppenanalyse der PROactive Studie gezeigt werden, dass Pioglitazon das Risiko von rezidivierenden Schlaganfällen bei Patienten mit Diabetes Typ II signifikant reduzieren kann (17).

In einer Metaanalyse (18) von Lincoff et al. wurden 19 randomisierte Pioglitazon Studien mit insgesamt 16.390 Patienten zusammengefasst. Die statistische Auswertung ergab eine signifikante Reduktion der Inzidenz des kardiovaskulären Todes, des Myokardinfarktes und des ischämischen Schlaganfalls mit Hazard Ratios zwischen 0,8 und 0,92; dieser Effekt wurde nach ca. einem Jahr ununterbrochener Therapie evident. Diesbezüglich ließ sich eine deutliche Unterscheidung zwischen den Langzeiteffekten von Rosiglitazon und Pioglitazon feststellen. Eine andere Metaanalyse von 42 klinischen Studien mit Rosiglitazon vs. Placebo oder vs. aktive Substanzen zeigte, dass Rosiglitazon mit einer erhöhten Inzidenz von Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod signifikant assoziiert war (19). Insofern kann trotz gemeinsamer Klasseneffekten von einem deutlichen Unterschied zwischen Pioglitazon und Rosiglitazon aus kardiovaskulärer Sicht ausgegangen werden. Dies hat schließlich dazu geführt, dass die European Medicine Agency (EMA) empfahl, Rosiglitazon bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit nicht anzuwenden. Ebenfalls wurde die gleiche Schlussfolgerung von der American Diabetes Association (ADA) und European Association for the Study of Diabetes (EASD) gezogen.

Zur Erinnerung muss hier erwähnt werden, dass für andere Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin (z. B. Sulfonylharnstoffe, Glinide, Gliptine oder GLP-1-Analoga) sowie für Insulinpräparate bisher keine Verringerung kardiovaskulärer Endpunkte bei Typ-II-Diabetes demonstriert wurde.

Bewertung:

Die vom Stellungnehmer aufgeführte PROactive Studie zeigt keinen gleichgerichteten Zusammenhang zwischen pleiotropen Effekten und patientenrelevanten Endpunkten.

Alle weiteren vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 25, 34, 36

**Beschluss:**

keine Änderung

## 106. Einwand

### 3. Klinisch wirksame Verhinderung der Gefäßproliferation

In mehreren randomisierten Studien wurde gezeigt, dass unter Therapie mit Glitazonen die Rezidivstenoserate nach Implantation von nicht-beschichteten Stents in den Koronargefäßen signifikant gesenkt werden kann (20). Eine Untersuchung mittels intravaskulären Ultraschalls konnte eine Verhinderung der Intimaproliferation unter Therapie mit Pioglitazon sogar bei nicht-diabetischen Patienten demonstrieren, uns somit den Beweis für diese wichtige pleiotrope Wirkung zur Hemmung der Gefäßproliferation definitiv erbringen (21).

Darüber hinaus wurde der Einfluss auf die Entwicklung von Koronaratheromen in der PERISCOPE Studie untersucht, wo Pioglitazon zu einem Rückgang des Atheromvolumens um 0,16% geführt hat, im Vergleich zu einer leichten Zunahme des gleichen Parameters unter Glimpirid (22). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der bekannten Reduktion des Plaquevolumens aus Statinstudien, aber treten unter Glitazonen unabhängig von der LDL-Serumkonzentration auf, möglicherweise bedingt durch die erwähnte Beeinflussung des Gesamtlipidprofils (23).

Ein wichtiger Marker für die Atheroskleroseprogression stellt die Dicke des Intima-Media-Komplexes dar. Dieser Surrogatparameter der Atherosklerose wurde günstiger unter Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu Glimpirid beeinflusst (24).

**Bewertung:**

Die vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 37, 67

**Beschluss:**

keine Änderung

## 107. Einwand

### 4. Sicherheitsaspekte

Während sich die günstigen Effekte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zumindest für Pioglitazon anhand dieser Daten eindeutig beweisen ließen, scheint die Diskussion über Patientensicherheit und Medikamentenverträglichkeit noch offen zu sein.

In den Eckpunkten der Entscheidung von G-BA wird der **Herzinsuffizienz** unter Therapie mit Pioglitazon eine große Bedeutung beigemessen. Die Analyse der PROactive-Daten (7) zeigt einen nur geringen Anstieg der Inzidenz der Herzinsuffizienz (5,7 vs. 4,1%) und eine Neigung zu Ödembildung (26,4 vs. 15,9%), die allerdings nicht zu einer signifikant erhöhten kardialen Mortalität geführt hat. In dieser Studie mit über 5.000 Patienten lag die Mortalität in der Pioglitazon Gruppe bei 0,96% vs. 0,84% unter Placebo, so dass die Ödemneigung als eine nicht prognostisch relevante unerwünschte Nebenwirkung eingestuft werden kann. Diese Effekte lassen sich in der klinischen Praxis bekanntermaßen mittels Diuretika erfolgreich antagonisieren. Bei der o.g. Metaanalyse (18) fanden sich in allen zusammengefassten klinischen Studien mit Pioglitazon hinreichend Beweise dafür, dass die Ödemneigung und die Gewichtszunahme keine signifikanten Einflüsse auf die Gesamtmortalität oder auf die kardiovaskuläre Mortalität hatten.

**Bewertung:**

Die vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 34, 36

**Beschluss:**

keine Änderung

#### 108. Einwand

Ein anderer, in dem G-BA Beschluss als wichtig erachteter Aspekt, ist die Erhöhung der Inzidenz von **Knochenfrakturen** bei Frauen. In der PROactive-Studie konnte zwar eine Erhöhung des Frakturrisikos dokumentiert werden, dieses blieb allerdings relativ gering bleibt (5,1%, d.h. 1 Fraktur pro 100 Patientenjahren bei Pioglitazon-behandelten Frauen vs. 2,5%, d.h. 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahren unter Placebo). Die meisten Frakturen wurden bei Patientinnen älter als 55 Jahre dokumentiert, während dieser Effekt bei Männern bisher unbekannt ist.

#### Bewertung:

Die vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

siehe Einwand 43

In der PROactive-Studie kommt es unter der Behandlung mit Pioglitazon vs. Placebo zu einer Verdopplung der Frakturnrate. Dies wurde auch in der RECORD-Studie für Rosiglitazon vs. Komparator gezeigt.

Dieses Risiko einer erhöhten Frakturnrate bedeutet sowohl für den einzelnen Patienten als auch in der systematischen Krankenversorgung in der GKV ein erhebliches Schadenspotential, da Frakturen insbesondere bei den hier betroffenen älteren Patienten in aller Regel mit einem hohem Verlust an Lebensqualität sowie der Gefahr von schwerwiegenden Folgeerkrankungen begleitet sind.

#### Beschluss:

keine Änderung

### 3.11 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie

#### 109. Einwand

Die bisher vorherrschende Praxis des GBA, bei der Einbeziehung und Bewertung von Kostenkomponenten bei Arzneimitteln nur auf die Kosten der Arzneimittel selbst zu fokussieren, ist nach volkswirtschaftlichen Kriterien inkonsistent. Auch ist die Wahl der „preisgünstigsten Darreichungsform“ nicht immer die kostengünstigste für die Krankenkassen. Vielmehr sind die Gesamtkosten der Behandlung zu betrachten. Hierzu schreibt z.B. das IQWiG im technischen Anhang des Kosten- Nutzen-Methodenpapiers 1.0 vom 09.10.2008 (S. 12):

„Die steigenden Kosten bei neuen Technologien können eventuell durch Einsparungen bei anderen Gesundheitsleistungen überkompensiert werden. Kosten-Offsets werden realisiert, wenn eine neue Technologie (zum Beispiel Medikament A) gegenüber den bestehenden Technologien (zum Beispiel bestehendes Medikament B) zu Kosteneinsparungen bei anderen Gesundheitsleistungen (etwa bei Krankenhausaufenthalten und Arztkontakten) führt.“

Die dggö rät deshalb dem GBA, bei anstehenden Bewertungen diesen Aspekt zu berücksichtigen. Insbesondere rät die dggö, vorliegende ökonomische Evaluationsstudien in die Bewertung mit einzubeziehen, sie auf ihre methodische Solidität und Tauglichkeit zur Beurteilung der Gesamtkosten zu überprüfen und das Ergebnis in die abschließende Bewertung einfließen zu lassen.

#### Bewertung:

Für die Glitazone wurde eine vergleichende Nutzenbewertung – nicht eine Kosten-Nutzen-Bewertung – durchgeführt. Ökonomische Aspekte sind für eine Nutzenbewertung nach § 35b SGB V nicht relevant. Die Grundlage der Entscheidung bildet der IQWiG Abschlussbericht.

#### Beschluss:

keine Änderung

### 3.12 Stellungnahme Dr. Heddaeus

#### 110. Einwand

Die Merkmale des Diabetes mellitus sind Insulinresistenz und Insulinmangel. Durch die Zulassung von Pioglitazon in Kombination mit Insulin ist eine an den pathophysiologischen Ursachen des Diabetes mellitus orientierte Behandlung möglich.

Eine der Hauptursachen der Insulinresistenz ist Adipositas – insbesondere abdominal betonte Adipositas. Jegliche Gewicht – und Bauchumfangzunahme im Rahmen einer Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffpräparaten, Glinide oder Insulin führt zu einer Zunahme der Insulinresistenz. Die Insulinresistenz mit ihren metabolischen Folgen hat direkte, negative Auswirkungen auf die Endothelfunktion.

Neben der Adipositas erhöhen Komorbiditäten wie Nephropathie, obstruktives Schlaf Apnoe Syndrom, chronisch obstruktive Bronchitis, chronisch inflammatorische Erkrankungen (z. B. Psoriasis vulgaris, rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen u.a.), Begleittherapie von Komorbiditäten (z.B. Kortokosteroide, Atenolol, Metoprolol, Spironolactone, Hydrochlorothiazid, Antihormontherapie im Rahmen der Behandlung des Mamma- und Prostatakarzinoms, trizyklische Antidepressiva, nichtsteroidale Antirheumatika) die Insulinresistenz.

Das Auftreten von Komorbiditäten, die Folgen der Insulinresistenz, diabetische Nephropathie, Depressionen bei zunehmender Adipositas, sekundäre Arthrose der Gelenke bei Adipositas bedingten bislang einen auch durch Metformin häufig nicht kompensierbaren Mehrbedarf an Insulin in der Therapie.

Ein Mehrbedarf an Insulin welcher mit Gewichtszunahme, Verschlechterung der Insulinresistenz (HDL – Cholesterinsenkung) und erhöhtem Hypoglykämierisiko häufig einhergeht. Aus den Daten der UKPDS 35, ACCORD, Advance und VADT Studien Veränderungen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre, schwer – wiegende Ereignisse - unbeschadet der Folgen der Überinsulinierung durch Aktivierung des IGF-1 Rezeptors.

In eine Schwerpunktpraxis überwiesene Patienten stellen zugegebener Massen eine „Negativ“ – Selektion von Patienten einer Erkrankung dar. Andererseits aber zeigt eine Therapie, mit welcher diese Patienten im Sinne der Leitlinien ohne statistische Steigerung des Morbiditäts- und Gesamtmortalitätsrisikos behandelt werden können, ihre Notwendigkeit und Überlegenheit im Vergleich zu bisherigen Kombinationstherapien.

Patienten, welche durch eine Kombinationstherapie Pioglitazon mit Insulin in ihrer Stoffwechseleinstellung - auch unter Kostenaspekten – verbessert werden konnten, waren besonders folgende Gruppen:

1. Patienten mit Diabetes Typ 2 und starker Gewichtszunahme unter Kombination Insulin mit Sulfonylharnstoffpräparaten und/oder Metformin, in Folge einer Überinsulinierung.
2. Patienten mit Diabetes Typ 2, Niereninsuffizienz und Progression der Niereninsuffizienz unter reiner Insulintherapie bei gleichzeitiger optimaler Blutdruckeinstellung und Nikotinverzicht.
3. Patienten mit Diabetes Typ 2, Insulintherapie und Steigerung des Insulinbedarfes durch die Therapie von Komorbiditäten.

### **Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, extreme Gewichtszunahme unter Insulintherapie in Kombination mit Metformin.**

Eine Kombinationstherapie mit Pioglitazon – natürlich in Verbindung mit einer Steigerung körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung - führt bei der überwiegenden Mehrheit der zuvor metabolisch entgleisten Patienten - auch durch die Insulinresistenz steigernde Wirkung der Insulinmast – zur Stoffwechsellnormalisierung , Gewichtsreduktion, häufig auch zur Reduktion der Dosis zur Behandlung von Komorbiditäten notwendigen Pharmaka. Die Kosteneinsparungen durch Insulindosisreduktion, Einsparungen im Verbrauch von Pen-Nadeln, Blutglukoseteststreifen übersteigen die Kosten der Pioglitazontherapie.

### **Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und progressivem Nierenfunktionsverlust unter Insulintherapie.**

Jegliche Form der Niereninsuffizienz (NI) führt zur Insulinresistenz bzw. Zunahme der vorhandenen Insulinresistenz. Durch die niereninsuffizienzbedingte Verlängerung der Wirkdauer von Normal- und NPH Insulin geht eine Dosissteigerung des Insulins mit einem gesteigerten Hypoglykämierisiko einher. Gleichzeitig ist der Mechanismus der körpereigenen Kompensation der Unterzuckerung durch die NI herabgesetzt, dies bedeutet Unterzuckerungen verlaufen bei Menschen mit Diabetes Typ 2 und NI schwerwiegender.

Durch die Kombination Insulin mit Pioglitazon konnte bei allen Patienten die Insulindosis reduziert werden (von vier auf bis eine einzige Insulingabe täglich, teilweise sogar abgesetzt werden).

Die Stoffwechselsituation wurde verbessert: Normalisierung des HbA1c **ohne** erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen, Insulindosisreduktion, Verbesserung der Nierenfunktion. Von allen, seit der Zulassung der Kombinationstherapie Pioglitazon mit Insulin behandelten Typ 2 Diabetiker mit NI wurde kein Behandlungsfall Dialyse pflichtig, trotz vor-

herigem progressivem Nierenfunktionsverlust unter alleiniger Insulintherapie. Durch Einsparung an Insulin, Blutzuckermessstreifen war die Kombinationstherapie zusätzlich auch die kostengünstigere Alternative.

### **Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, vorbestehender Insulintherapie und Steigerung des Insulinbedarfes durch die Therapie von Komorbiditäten.**

Das Auftreten von Psoriasis vulgaris, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatioider Arthritis u.a führt durch die Erkrankung und häufig deren Behandlung zur Steigerung des Insulinbedarfes mit hieraus resultierender Gewichtszunahme. Wird die Insulindosis zur Erhaltung der normnahen Stoffwechseleinstellung gesteigert bedeutet die den Einstieg in einen Circulus vitiosus. Gleiches gilt für die Behandlung des Mamma Karzinoms mit Tamoxifen oder Arimidex oder des Prostata Karzinoms durch Enantone. In diesen Fällen ist für die Zunahme der Adipositas durch Insulinmast ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Metastasen beschrieben. Durch die Kombination von Insulin mit Pioglitazon wurde die Stoffwechseleinstellung mit Insulindosisreduktion erzielt.

#### **Bewertung:**

Die vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

Verminderung der Insulindosis unter Pioglitazon: siehe Einwand 81

Niereninsuffizienz: siehe Einwand 15

Ökonomische Aspekte: siehe Einwand 109

Der Stellungnehmer reichte keine Studien zur Bewertung des Einflusses einer Kombinationstherapie von Pioglitazon plus Insulin auf patientenrelevante Endpunkte ein.

#### **Beschluss:**

keine Änderung

### 3.13 Stellungnahme Professor Schwarz

#### 111. Einwand

Die Glitazone ist ein entscheidender Bestandteil der leitliniengerechten Therapie des Diabetes mellitus. Als solches sind sie in nahezu allen internationalen Leitlinien zur Behandlung des Diabetes implementiert. Im Unterschied zu Ihrer derzeitigen Auffassung, überwiegen auf der Basis unserer inzwischen vieljährigen Erfahrungen mit beiden Glitazonen die Vorteile einer kardiovaskulären Risikoreduktion bei gleichzeitig geringerer Hypoglykämierate und häufig besserer Blutzuckereinstellung im Vergleich zu Placebo und anderen OAD die Nachteile der zunehmend besser einschätzbaren und vermeidbaren Risiken.

#### Bewertung:

Die vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

Siehe Einwand 9, 42

#### Beschluss:

keine Änderung

#### 112. Einwand

Für eine effektive Therapie muss man die Pathogenese des Typ-2-Diabetes kennen und berücksichtigen. Die „Insulinsensitizer“ wie Rosiglitazon und Pioglitazon helfen das Betazellversagen - welches entscheidend die Pathogenese des Diabetes mellitus ausmacht – und die Notwendigkeit einer Insulintherapie hinauszuzögern. Die Insulinresistenz ist der grundlegende Defekt – schon im Stadium der IGT (Impaired Glucose Tolerance) besteht die maximale Insulinresistenz. Ausschlaggebend dafür, dass sich ein Typ-2-Diabetes manifestiert, sei dann aber das Nachlassen der Betazellfunktion, das vielfältige Ursachen hat. Zum Zeitpunkt der Diabetes-Diagnose haben die Patienten schon zwischen 50 und 80 % ihrer Betazellfunktion bzw. -masse eingebüsst. Eine der am häufigsten in der Praxis verordneten Antidiabetika-Gruppen sind in dieser Hinsicht ungeeignet: die Sulfonylharnstoffe. Sie beeinflussen keine der pathogenetischen Störungen, halten das Fortschreiten des Diabetes nicht auf und versagen früher oder

später. Metformin und die Glitazone sind was die Leber angeht beide gute „Insulinsensitizer“. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen könne mit beiden aber ein „komplett additiver Effekt“ in der Leber erzielt werden. In der Muskulatur wirke Metformin dagegen nur schwach, das Glitazon aber „sehr kraftvoll“. Nur die Glitazone können auch die Lipolyse in den Fettzellen inhibieren. Über die Reduktion der Insulinresistenz lässt sich auch das kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern senken, wie verschieden Studien, die kürzlich publiziert wurden gezeigt haben, da die Insulinresistenz eng mit der Atherosklerose korreliert. Hier setzen die Glitazone effektiv an um bei dem Patienten direkt an der Pathophysiologie der Diabetesentstehung zu agieren und packt sozusagen das „Übel an der Wurzel“. Das führt zu Verhinderung der nachteiligen Effekte aus dem viszeralen Fettdepot, Verhinderung von atherosklerotischen Begleitkomplikationen als auch Herzinfarkten und Schlaganfällen bei unseren Patienten.

#### Bewertung:

In der Nutzenbewertung nach § 35b SGB V wird der Patienten-Nutzen unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte festgestellt.

Pharmakodynamische Eigenschaften sowie der Einfluss von Glitazonen auf die genannten Surrogate stellen keine patientenrelevanten Endpunkte dar.

Surrogate siehe Einwand: 37, 67, 76, 92

Es werden vom Stellungnehmer keine Interventionsstudien zum Beleg eines gesicherten Zusammenhangs zwischen einem Surrogat und einem patientenrelevanten Endpunkt vorgelegt.

#### Beschluss:

keine Änderung

### **3.14 Stellungnahme diabetisches DE und Deutsche Diabetes Gesellschaft**

#### **113. Einwand**

Eine ganze Wirkstoffgruppe zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - die Glitazone – werden in der Beschlussvorlage von der Verordnung zu Lasten der GKV ausgeschlossen. Dieses wird empfohlen, obwohl Glitazone nach den im IQWiG Bericht zitierten klinischen Studien Arzneimittel mit einem belegten Zusatznutzen sind, insbesondere für diejenigen Patienten, die eine Hypoglykämie-freie Therapie benötigen. Bei Umsetzung der Beschlussvorlage würden GKV-Versicherte Glitazone trotz medizinischer Notwendigkeit nur noch privat erhalten, obwohl diese weiterhin in Europa, Kanada und USA zugelassen bleiben und millionenfach verordnet werden. Laut AVR 2008 waren es in Deutschland bislang ca. 70 Mio. DDD in einem Jahr.

Im Gegensatz zu seiner Beschlussvorlage bez. der langwirkenden Insulin-Analoga hat der GBA trotz nachgewiesenem Zusatznutzen für Glitazone in seiner Begründung "die schädlichen Wirkungen einer Behandlung" in den Vordergrund gestellt (Ödeme, Frakturhäufigkeit bei Frauen, Herzinsuffizienz). Diesen unerwünschten Wirkungen steht aber bei einem Teil der Patienten ein unstrittiger Nutzen entgegen, der ihre Anwendung als *second-line* Antidiabetika erfordern kann. Bei Umsetzung der Beschlussvorlage würde deshalb einem Teil der Patienten die optimale Therapie vorenthalten. Die Beschlussvorlage hätte zudem die folgenden Auswirkungen für die Diabetespatienten in Deutschland:

1. Alle Glitazonpatienten müssen umgestellt werden. Auch solche, die über Jahre hinweg Glitazone gut vertragen haben und gut eingestellt sind.
2. Viele Patienten lehnen eine Insulinbehandlung ab, obwohl die Therapie mit oralen Antidiabetika nicht mehr optimal ist. Unter den Glitazonen hatten sie eine extrem niedrige Hypoglykämierate. Das ändert sich unter einer alternativ angesetzten und medizinisch sinnvollen Insulintherapie. Man tauscht in dieser Fallkonstellation das Schadenspotential der Glitazone mit dem möglichen Hypoglykämierisiko, das prinzipiell jede Insulinbehandlung mit sich bringt.
3. Alle therapeutischen Alternativen zu den Glitazonen, falls generische orale Antidiabetika nicht in Frage kommen, sind entweder preisgleich oder teurer und kontrollaufwändiger.

Glitazone haben – wie für wirksame Medikamente nicht anders zu erwarten – spezifische Nachteile. Ihr Einsatz oder die Verwendung alternativer Substanzgruppen hängt daher von der Abwägung des jeweiligen Nutzen/Risikoprofils beim individuellen Patienten ab. Wenn der Verordnungs Ausschluss der Glitazone umgesetzt wird, werden mögliche klassenspezifische Risiken gemindert, und Ärzte und Patienten in

therapeutisches Neuland oder in eine Therapie, die teurer und kontrollaufwändiger ist, getrieben. Deshalb sind Glitazone nach Einschätzung der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE als *second-line* Antidiabetika unverzichtbar.

#### Bewertung:

Im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung, die auch das Nutzen-Schaden-Verhältnis der Glitazone beinhaltet, kommt der GBA zu dem Schluss, dass für die Glitazone ein erhebliches Schadenspotential im Verhältnis zu deren Nutzen aufgezeigt wird. Die vergleichende Nutzenbewertung wird auf Basis des IQWiG Abschlussberichts vorgenommen.

Das IQWiG hat im Auftrag des GBA eine Nutzenbewertung für Pioglitazon und Rosiglitazon mit dem Ziel einer vergleichenden Nutzenbewertung der Glitazone vs. Placebo sowie vs. einer anderen blutzuckersenkenden, medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlung durchgeführt.

*„Die zu prüfende Intervention stellt jeweils das Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon) dar. Als Vergleichsbehandlung gilt jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nicht medikamentös, sowie eine Placebogabe.“<sup>94</sup>*

Das IQWiG stellte einen Zusatznutzen der Glitazone bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien fest.

Hypoglykämien sind als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Die entscheidenden Einflussfaktoren sind hier jedoch primär die individuelle Blutzuckereinstellung des Patienten (insbesondere die Zielwerte) und eine regelmäßige Patientenschulung mit Kooperation des Patienten.

Bezüglich eines Vorliegens eines kardiovaskulären Zusatznutzens konnten nur Hinweise für Pioglitazon in der PROactive Studie gefunden werden. Diese Hinweise basieren auf einer signifikanten Erhöhung eines kombinierten sekundären Endpunktes (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) hinsichtlich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Placebo und auf einer signifikanten Reduktion des Schlaganfallrisikos unter Pioglitazone vs. Placebo bei einer Subgruppe von Diabetikern, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten. Für den kombinierten primären Endpunkt (Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom,

---

<sup>94</sup> Berichtsplan; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Stand 24.10.2007

kardialer Intervention (inkl. koronarer Bypassoperation oder PCI), größeren Beinamputationen oder einer Bypassoperation bzw. Revaskularisierung) sowie dessen Einzelkomponenten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Hinweise auf einen Zusatznutzen für Pioglitazon müssen in weiteren klinischen Studien belegt werden.

Dem vorwiegend gegen Placebo festgestellten Zusatznutzen der Glitazone stehen schädliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie eine Erhöhung der (schwerwiegenden) Herzinsuffizienzen, Steigerung des Körpergewichts, Ödembildung, Erhöhung der Knochenfrakturrate bei Frauen gegenüber.

Vor allem das Risiko zum Teil schwerwiegender Herzinsuffizienzen, die eine Hospitalisierung bedingen und die erhöhte Frakturrate, die unter einer Therapie mit anderen oralen Antidiabetika nicht nachgewiesen sind, bedeuten sowohl für den einzelnen Patienten als auch in der systematischen Krankenversorgung in der GKV ein erhebliches Schadenspotential.

**Beschluss:**

keine Änderung

### 3.15 Stellungnahme Deutscher Diabetiker Bund

#### 114. Einwand

Glitazone senken das HbA1c, vermindern die Zahl der Hypoglykämien, bilden bei einer speziellen Gruppe von Typ 2 Diabetikern mit Niereninsuffizienz praktisch das einzige orale Antidiabetikum, das sinnvoll ist und, - und hierin ist dieses Medikament einzigartig – eins dieser Präparate verhindert mit allergrößter Wahrscheinlichkeit das Rezidiv eines Schlaganfalls.

Alle diese Effekte sind in dem Bericht des IQWiG beschrieben, das IQWiG hat aber eine Bewertung dieser positiven Effekte vorgenommen, die im Widerspruch zu der wissenschaftlichen Fachwelt steht. Die Bewertung des IQWiG ist unkorrekt. Wir weisen Sie darauf hin, dass Sie in Ihrem Beschluss nicht die Tatsachen zur Grundlage gemacht haben.

Als Begründung in Ihrem Beschluss, diese Präparate nicht mehr vergüten zu lassen, führen Sie an, dass die negativen Auswirkungen dieser Medikamente zu groß seien.

Praktisch jedes wirkungsvolle Präparat hat Nebenwirkungen, und grundsätzlich muss ein Abwägen zwischen diesen und der erwünschten therapeutischen Wirkung erfolgen. Wenn dies im Falle der Glitazone geschieht – und im Gutachten des IQWiG fehlt eine solche Gegenüberstellung –, dann ist es keine Frage, dass bei indikationsmäßigem Einsatz die positive therapeutische Wirkung dieser Präparate überwiegt. Lassen Sie es uns für das Problem Fraktur unter Pioglitazon Ihnen beispielhaft vor Augen führen: In der Studie PROactive entstehen 0,86% Frakturen, und in der Studie PERISCOPE 1,0% pro Jahr zusätzlich zu Frakturen, die ohnehin erwartet werden (Siehe S 204 des IQWiG-Abschlussberichtes). Es fehlt uns die Angabe, was für Frakturen es sind, die meisten sind wahrscheinlich Handgelenksfrakturen. Dem stellen wir die positive Wirkung von Pioglitazon auf den Stoffwechsel gegenüber, der mit einer Senkung von 1% HbA1c angegeben wird (Siehe S. 129 des Abschlussberichtes). Dieser Verbesserung bewirkt allein eine Verhinderung von mikroangiopathischen Folgen (Nierenerkrankung, Augenerkrankung) von 3,8% pro Jahr (errechnet aus den Daten der ADVANCE Studie).

Für andere Nebenwirkungen kann man entsprechende Berechnungen anstellen. Diese hat das IQWiG nicht vorgenommen.

An diesem Beispiel, können Sie einfach erkennen, dass es nicht gerechtfertigt ist, wegen Überwiegens von Nebenwirkungen die Anwendung dieser Medikamentengruppe zu verhindern.

Wegen der speziellen Wirkungen dieser Präparate, die bei Betreuung der heterogen zusammengesetzten Gruppe von Typ 2 Diabetikern in verschiedenen Indikationen sinnvoll sind, halten wir den gefassten Beschluss für nicht richtig. Sie schlagen dem kundigen Arzt ein Behandlungsinstrument aus der Hand, das in vielen Situationen gebraucht wird.

Bitte ändern Sie Ihren Beschluss entsprechend den Tatsachen.

**Bewertung:**

Die vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

**Beschluss:**

keine Änderung

### 3.16 Rechtliche Stellungnahme Takeda Pharma GmbH

#### 115. Einwand:

Der G-BA kann den Ausschluss der Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels nicht damit rechtfertigen, dass das Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen ein therapierelevantes ungünstigeres Nutzen-Schadenprofil aufweist. Der Beschluss ist mit der Ratio Legis und den tatbestandlichen Voraussetzungen des § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V nicht in Einklang zu bringen. Es fehlt an einer hinreichend bestimmten Rechtsgrundlage. Zudem liegt ein Verstoß gegen höherrangiges europäisches Zulassungsrecht vor; die Drittwirkung einer konstitutiv feststellenden Verwaltungsentscheidung (Zulassung) wird missachtet.

#### Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Wie bereits auf Seite 8 bis 11 der zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dargelegt worden ist, kann der G-BA den Ausschluss der Verordnungsfähigkeit der Glitazone auf § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V stützen. Zur Vermeidung von Wiederholungen wird auf diese Darlegungen verwiesen.

Entsprechendes gilt für den Einwand, dass es dem G-BA verwehrt sei, Arzneimittel im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung auch unter dem Gesichtspunkt der Verringerung bzw. Erhöhung von schädlichen Wirkungen (Nebenwirkungen) zu untersuchen und aus dem Ergebnis einer solchen Untersuchung Schlussfolgerungen für die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln zu ziehen. Zur Vermeidung von Wiederholungen wird insbesondere auf die Auswertung zu Einwand (1) unter dem Abschnitt „Auswertung der Stellungnahmen“ verwiesen.

#### Beschluss:

Keine Änderung.

#### 116. Einwand:

Die vom IQWiG festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zur Erfassung des wissenschaftlichen Erkenntnismaterials stehen mit den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin (EbM) nicht in Einklang. Das fehlerhafte Verständnis der EbM habe dazu geführt, dass relevante Literatur für eine sachgerechte Bewertung des therapeutischen Nutzens der Glitazone nicht berücksichtigt worden sei. Dies wirke sich in der Weise auf den Beschluss des G-BA aus, dass dieser nicht den maßgeblichen medizinisch-

pharmakologischen Sachverhalt für die Bewertung des therapeutischen Nutzens der Glitazone berücksichtigt habe. Der G-BA verstoße daher gegen den Amtsermittlungsgrundsatz, wenn er seine Entscheidung allein auf den Abschlussbericht des IQWiG stütze.

#### Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Wie der Auswertung der Stellungnahmen zu den Einwänden 18 ff. entnommen werden kann, hat der G-BA die von den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen zitierten Studien, die das IQWiG fälschlicherweise nicht in seine Bewertung mit einbezogen habe, überprüft und nachvollziehbar dargelegt, aus welchen Gründen diese Untersuchungen eine Änderung des Bewertungsergebnisses nicht rechtfertigen. Zur Vermeidung von Wiederholungen wird auf diese Ausführungen verwiesen.

Damit erweist sich der Einwand, der G-BA habe gegen den Grundsatz der Amtsermittlung verstoßen, als unbegründet.

#### Beschluss:

Keine Änderung.

#### 117. Einwand:

Das IQWiG überschreitet den ihm obliegenden Beurteilungsspielraum bei der Festlegung einer ausreichenden Stellungnahmefrist nach § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V, wenn es die Stellungnahmefrist regelmäßig auf vier Wochen beschränkt und später eingehende Stellungnahmen nicht berücksichtigt. Gleiches gilt für den G-BA.

#### Bewertung:

Die Frist von vier Wochen, die das IQWiG für die Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens gesetzt hat, stellt keinen Verfahrensfehler dar. Bei der Vierwochenfrist handelt es sich um eine Zeitspanne, wie sie üblicherweise zur Durchführung von Stellungnahmeverfahren im Bereich der untergesetzlichen Normsetzung in der vertragsärztlichen Versorgung verwendet wird, bei denen es entweder um die Rezeption wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns oder um die Anhörung Betroffener geht. So legt beispielsweise die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für die Durchführung von gesetzlich angeordneten schriftlichen Anhörungen in § 10 Abs. 1 Satz 3 1. VerfO fest,

dass diese i. d. R. vier Wochen nicht unterschreiten sollten. Demzufolge beträgt die Frist für die Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens des G-BA zur Bildung von Festbetragsgruppen gem. § 35 Abs. 2 SGB V i. d. R. vier Wochen, ohne dass dies bisher von pharmazeutischen Unternehmen als unzumutbare Einschränkung ihrer Beteiligungsrechte gerügt worden wäre. Darüber hinaus hat das Sozialgericht Berlin in einem Beschluss vom 18.11.2008 – Az.: S 79 KA 1907/06 ER den Einwand eines Arzneimittelherstellers, dass IQWiG habe bei der Erstellung des Abschlussberichts zur Nutzenbewertung der kurzwirkenden Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 die Stellungnahmefrist in fehlerhafter Weise auf vier Wochen beschränkt, als unbegründet zurückgewiesen. Das SG Berlin hat in seinem Urteil vom 13.01.2010 Az.: S83 KA 221/08 diese Entscheidung bestätigt.

#### Beschluss:

Keine Änderung.

#### 118. Einwand

Der Beschluss des G-BA verstößt zudem gegen die Berücksichtigungspflicht nach §§ 139b Abs. 4 Satz 1 und 2, 35b Abs. 2 Satz 1 SGB V. Der G-BA werte die Ergebnisse des IQWiG unrichtig. Der Verstoß liegt darin begründet, dass das IQWiG nicht festgestellt habe, dass die Glitazone im Allgemeinen und Pioglitazon im Besonderen ein therapieungünstigeres Nutzen-Schadenprofil im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika aufweisen. Vielmehr habe das IQWiG einen Zusatznutzen für Pioglitazon bezgl. der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung im Vergleich zu Sulfonylharnstoff festgestellt. Diese Feststellung stehe mit der vom G-BA gezogenen Schlussfolgerung aus dem IQWiG-Bericht in Widerspruch.

#### Bewertung:

Der Beschluss des G-BA verstößt nicht gegen die Berücksichtigungspflicht nach § 139b Abs. 4 S. 2 SGB V. Danach hat der G-BA die Empfehlungen des IQWiG im Rahmen seiner Aufgabenstellung zu berücksichtigen. Zu berücksichtigen sind die Arbeitsergebnisse der Aufträge, also die einem Auftrag zuzuordnenden abschließenden Tätigkeitsresultate. „Berücksichtigen“ heißt nicht „beachten“ im Sinne von „befolgen“, sondern „zur Kenntnis nehmen“ und „einbeziehen“ in die eigenen, insbesondere normgeberischen Einschätzungen und Bewertungen des G-BA. Wie jedem Normgeber steht auch dem G-BA ein Einschätzungs- und Beurteilungsspielraum zu. Das heißt, der G-BA muss grund-

sätzlich nur zu fachlich nicht schlechterdings unvertretbaren Schlüssen kommen, wobei der Korridor des Vertretbaren problembezogen enger oder weiter ausfallen kann, je nachdem wie einheitlich die Diskussionslage sich darstellt. Die Berücksichtigungspflicht ist vor dem Hintergrund dieses Vertretbarkeitsmaßstabes zu verstehen. Angesichts der Funktion des IQWiG, den G-BA zu entlasten, darf der Korridor des Vertretbaren nicht zu eng konzipiert werden (Rixen, MedR 2008, S. 28).

Ausgehend von diesen Grundsätzen steht die vom G-BA auf der Grundlage des Abschlussberichts getroffene Entscheidung zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit der Glitazone zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 mit der in § 139b Abs. 4 Satz 2 SGB V geregelten Berücksichtigungspflicht in Einklang. Das IQWiG war dazu beauftragt, den Nutzen der Glitazone zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 zu untersuchen. Die Ergebnisse seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG in dem Fazit des Abschlussberichts A 05-05 A zusammengefasst. Die Gegenüberstellung von Nutzensgesichtspunkten in Form von „positiven“ Nutzensgesichtspunkten und „negativen“ Nutzensgesichtspunkten (schädlichen Wirkungen) eröffnet dem G-BA einen normgeberischen Gestaltungsspielraum hinsichtlich der Umsetzung dieses Bewertungsergebnisses in die AM-RL. Auf den Seiten 4 bis 11 der zusammenfassenden Dokumentation sowie in der Auswertung der Stellungnahmen zu Einwand 4 hat der G-BA in nachvollziehbarer Weise dargelegt, weshalb er – ausgehend von den Feststellungen des IQWiG zu positiven und negativen Nutzensgesichtspunkten der Glitazone – zu der Schlussfolgerung gelangt, dass unter der Anwendung dieser Arzneimittel im Vergleich zu dem im Abschlussbericht des IQWiG untersuchten Komparatoren – bezogen auf den gemeinsamen Vergleichsbezugspunkt „Therapie des Diabetes Mellitus“ – in einem therapeutisch relevanten Ausmaß häufiger Nebenwirkungen oder vom Schweregrad her schädlichere Nebenwirkungen auftreten. Damit ist der G-BA der ihm nach § 139b Abs. 4 Satz 2 SGB V obliegenden Berücksichtigungspflicht hinreichend nachgekommen.

**Beschluss:**

Keine Änderung.