

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid)

Vom 11. Dezember 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	4
4. Dokumentation der Benehmensherstellung mit der AkdÄ und dem BfArM	7
4.1 Unterlagen zur Benehmensherstellung	7
4.1.1 Anschreiben an die AkdÄ	7
4.1.2 Anschreiben an das BfArM	9
4.1.3 Anlagen zu den Anschreiben an die AkdÄ und das BfArM	10
4.2 Eingegangene Stellungnahmen	18
4.2.1 Stellungnahme der AkdÄ vom 27.08.2012	18
4.2.2 Stellungnahme des BfArM vom 24.08.2012	25
4.3 Auswertung der Stellungnahmen	28
5. Beschluss und Tragende Gründe vom 21. Juni 2012 über die Einleitung des Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V	33

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs. 2a SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss im Einzelfall mit Wirkung für die Zukunft vom pharmazeutischen Unternehmer im Benehmen mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut innerhalb einer angemessenen Frist ergänzende versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels fordern. Das Nähere hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung 4. Kapitel § 13 geregelt.

Die Benehmensherstellung erfordert, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die für die Arzneimittelzulassung zuständigen Bundesoberbehörden über die Forderung informiert, ihnen Gelegenheit gibt, zur Sachgerechtigkeit der inhaltlichen Anforderungen an die vom pharmazeutischen Unternehmer durchzuführende Studie Stellung zu nehmen und die Stellungnahme in seine Entscheidung über die Erhebung der Forderung einbezieht, indem er sich mit ihr in seinen Entscheidungsgründen auseinandersetzt; ein Einverständnis ist nicht erforderlich (vgl. Tragende Gründe zum Beschluss vom 20.10.2011 bzgl. der Änderung des 4. Kapitels der Verfahrensordnung, Seite 6).

Der G-BA gibt nach der Benehmensherstellung auch den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V Gelegenheit, zu der Forderung Stellung zu nehmen (vgl. 4. Kap. § 13 Abs.3 VerfO).

Die Frist zur Vorlage der Studien soll drei Jahre nicht überschreiten. Innerhalb dieser Frist ist ein Studienbericht nach ICH E3 vorzulegen (vgl. 4. Kap. § 13 Abs.1 S.2 VerfO).

Nach der Vorlage der Studien entscheidet der G-BA über die Zweckmäßigkeit des zu bewertenden Arzneimittels. Werden die Studien nicht oder nicht rechtzeitig vorgelegt, kann der G-BA das Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit ausschließen. Dies gilt auch, wenn der pharmazeutische Unternehmer nicht innerhalb eines Jahres nach Beschlussfassung nach Absatz 1 nachweisen kann, dass er mit der Studie begonnen hat (vgl. 4. Kap. § 13 Abs.4 VerfO).

Nach der Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger tritt die Forderung über die Durchführung von klinischen Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide rechtswirksam gegenüber den von dem Beschluss betroffenen pharmazeutischen Unternehmern mit Wirkung vom Tag der Beschlussfassung in Kraft. Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger können sich die von dem Beschluss betroffenen Unternehmen sicher und ohne unzumutbare Erschwernis zuverlässig Kenntnis vom Inhalt der Forderung und ihren Rechtswirkungen und – folgen Kenntnis verschaffen. Eine unternehmerindividuelle Aufforderung zur Durchführung der Studien erfolgt nicht.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat mit Beschluss vom 17. Juni 2010 eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III hinsichtlich einer Verordnungseinschränkung der Glinide beschlossen, da der therapeutische Nutzen der Glinide nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als nachgewiesen angesehen werden kann und die Behandlung mit Gliniden deshalb auch nicht medizinisch notwendig ist.

Der Beschluss wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit mit Schreiben vom 21. Februar 2012 beanstandet mit der Begründung, dass der G-BA für die erforderliche vergleichende Bewertung der Unzweckmäßigkeit oder Unwirtschaftlichkeit der Glinide gegenüber Therapiealternativen keine hinreichenden Belege ermittelt habe.

Nach neuer Rechtslage kann der G-BA nach § 92 Abs. 1 SGB V die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Zur Bewertung der Zweckmäßigkeit sieht der G-BA deshalb vor, ergänzende versorgungsrelevante Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V für die Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid zu fordern.

Mit Beschluss vom 21. Juni 2012 hat das Plenum die Einleitung des Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V Satz 1 i.V.m. 4. Kapitel § 13 VerfO beschlossen und den Unterausschuss Arzneimittel mit der Durchführung des Verfahrens beauftragt.

Mit Schreiben vom 25. Juli 2012 wurden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Studienkonzepte zur Benehmenserstellung über die inhaltlichen Anforderungen an die Durchführung von versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide zugeleitet.

Es handelt sich um randomisierte, direkt vergleichende Studien zu patientenrelevanten Endpunkten. Die Studien sollen repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation sein.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung soll für Nateglinid ein Vergleich von Nateglinid plus Metformin versus Sulfonylharnstoffe plus Metformin vorgenommen werden. Für Repaglinid soll ein Vergleich gegen Sulfonylharnstoffe durchgeführt werden (stratifiziert randomisiert nach Metformin-Vorbehandlung mit gemeinsamer Auswertung). Auch eine dreiarmlige Studie mit dem von der AkdÄ vorgeschlagenen Studiendesign „Nateglinid plus Metformin versus Repaglinid plus Metformin versus Sulfonylharnstoffe plus Metformin“, die einen Direktvergleich der Glinide ermöglichen würde, würde unter den Untersuchungsauftrag fallen und könnte folglich durchgeführt werden. Zusätzlich erforderlich ist jedoch eine Studie zur Repaglinid-Monotherapie versus Sulfonylharnstoffe. Das primäre Untersuchungsziel der Studien ist ein kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkten (nicht-fatal, symptomatisch), Schlaganfällen (nicht fatal, ischämisch) und kardiovaskulärer Mortalität. Weitere Endpunkte sind neben diesen die Gesamtmortalität, mikrovaskuläre Folgekomplikationen, Hypoglykämien, Lebensqualität und weitere makrovaskuläre Folgekomplikationen. Als Frist zur Vorlage der Studien werden 3 ½ Jahre bzw. 42 Monate vorgesehen, wobei eine Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten gewährleistet sein muss.

Die Auswertung der Stellungnahmen der AkdÄ und des BfArM hat folgende Änderungen ergeben:

- Als primärer Endpunkt wird ein Kombinationsendpunkt aus Myokardinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulärer Mortalität festgelegt. Die drei Endpunkte sind darüber hinaus auch einzeln auszuwerten.
- Es wird klargestellt, dass sofern eine Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie notwendig ist, diese in den Behandlungsgruppen identisch sein muss.
- Der Endpunkt zu mikrovaskulären Folgekomplikationen wird stärker hervorgehoben und präzisiert.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung eines Studienkonzeptes hat eine vom Unterausschuss „Arzneimittel“ beauftragte Arbeitsgruppe beraten, 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 über die Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seiner Sitzung am 8. Mai 2012 konsentiert. Die Beschlussfassung erfolgte in der Sitzung des Plenums am 21. Juni 2012.

Der AkdÄ und dem BfArM wurden mit Schreiben vom 25. Juli 2012 die Studienkonzepte zur Benehmensherstellung über die inhaltlichen Anforderungen an die Durchführung von versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide zugeleitet.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen der AkdÄ und des BfArM erfolgten in der Sitzung der AG Nutzenbewertung am 29. Oktober 2012.

Die Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V erfolgte im Unterausschuss Arzneimittel am 11. Dezember 2012. Der Unterausschuss hat nach § 10 Abs. 1, Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

3.1 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2012	Beratung über die Möglichkeit einer Forderung von Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zu den Gliniden
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2012	erste Beratung über die Anforderungen an Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V
AG Nutzenbewertung	2. März 2012	Beratung über die Anforderungen an Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V für die Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2012	Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs zur Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V
Plenum	21. Juni 2012	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2012	Beratung über das weitere Vorgehen, Beauftragung der AG Nutzenbewertung mit der Auswertung der Stellungnahmen der AkdÄ und des BfArM (Benehmensherstellung)
AG Nutzenbewertung	29. Oktober 2012	Auswertung der Stellungnahmen der AkdÄ und des BfArM

Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage, Beschlussfassung über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V
--------------------------------	----------------------	---

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 (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerFO G-BA).

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 gegeben.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

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.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ublerstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Kurfürstendamm 190-192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt

Organisation	Straße	Ort
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

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird im Bundesanzeiger bekanntgemacht.
Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Berlin, den 11. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Dokumentation der Benehmensherstellung mit der AkdÄ und dem BfArM

4.1 Unterlagen zur Benehmensherstellung

4.1.1 Anschreiben an die AkdÄ



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegeleystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Birgit Hein
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn

Datum:
25. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzeschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Benehmensherstellung über die inhaltlichen Anforderungen an versorgungsrelevante Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden

Sehr geehrte Frau Dr. Bräutigam,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 21. Juni 2012 beschlossen, ein Verfahren nach § 92 Abs. 2a SGB V i.V.m. 4. Kapitel § 13 Verfo zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid einzuleiten.

Nach § 92 Abs. 2a SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss im Einzelfall mit Wirkung für die Zukunft vom pharmazeutischen Unternehmer im Benehmen mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut innerhalb einer angemessenen Frist ergänzende versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels fordern. Das Nähere hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung 4. Kapitel § 13 geregelt. Zu Ihrer Information fügen wir den Beschluss des G-BA zur Änderung der Verfahrensordnung vom 20. Oktober 2011 als Anlage bei.

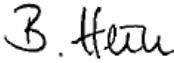
Mit diesem Schreiben geben wir Ihnen Gelegenheit, zur Sachgerechtigkeit der inhaltlichen Anforderungen an die von den pharmazeutischen Unternehmern durchzuführenden Studien (s. Anlage) Stellung zu nehmen.

Bitte richten Sie Ihre Stellungnahme bis zum 27. August 2012 in elektronischer Form an folgende Adresse: nutzenbewertung@g-ba.de.

Ihre Stellungnahme wird in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation des G-BA wiedergegeben. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein
Referentin

Anlagen

- Studienkonzepte zu den Wirkstoffen Nateglinid und Repaglinid
- Beschluss des G-BA vom 20.10.2011 über die Änderung der Verfahrensordnung im 4. Kapitel

4.1.2 Anschreiben an das BfArM



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegeleystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Birgit Hein
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn

Datum:
25. Juli 2012

Benehmensherstellung über die inhaltlichen Anforderungen an versorgungsrelevante Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 21. Juni 2012 beschlossen, ein Verfahren nach § 92 Abs. 2a SGB V i.V.m. 4. Kapitel § 13 VerfO zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid einzuleiten.

Nach § 92 Abs. 2a SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss im Einzelfall mit Wirkung für die Zukunft vom pharmazeutischen Unternehmer im Benehmen mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut innerhalb einer angemessenen Frist ergänzende versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels fordern. Das Nähere hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung 4. Kapitel § 13 geregelt. Zu Ihrer Information fügen wir den Beschluss des G-BA zur Änderung der Verfahrensordnung vom 20. Oktober 2011 als Anlage bei.

Mit diesem Schreiben geben wir Ihnen Gelegenheit, zur Sachgerechtigkeit der inhaltlichen Anforderungen an die von den pharmazeutischen Unternehmern durchzuführenden Studien (s. Anlage) Stellung zu nehmen.

Bitte richten Sie Ihre Stellungnahme bis zum 27. August 2012 in elektronischer Form an folgende Adresse: nutzenbewertung@g-ba.de.

Ihre Stellungnahme wird in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation des G-BA wiedergegeben. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein
Referentin

Anlagen

- Studienkonzepte zu den Wirkstoffen Nateglinid und Repaglinid
- Beschluss des G-BA vom 20.10.2011 über die Änderung der Verfahrensordnung im 4. Kapitel

4.1.3 Anlagen zu den Anschreiben an die AkdÄ und das BfArM

Anforderungen an eine versorgungsrelevante Studie nach § 92 Abs. 2a SGB V

Wirkstoff: Nateglinid

Fragestellung	Vergleichende Nutzenbewertung einer längerfristigen Behandlung mit Nateglinid plus Metformin gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none">- Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die für eine Therapie mit oralen Antidiabetika in Frage kommen,- repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation.
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none">- Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Studie,- Studienbedingungen repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation,- wenigstens als Nichtunterlegenheitsstudie - bei Nachweis einer Nichtunterlegenheit Testung auf Unterschied - aber auch eine Überlegenheitsstudie ist möglich.
Intervention Vergleichsbehandlung und	Intervention: Nateglinid plus Metformin, Anwendung entsprechend den Anforderungen der Zulassung. Vergleichsbehandlung: Sulfonylharnstoffe plus Metformin
Studiendauer	Als Frist zur Vorlage der Studie werden 3½ Jahre bzw. 42 Monate vorgesehen. Innerhalb dieser Frist ist ein Studienbericht nach ICH E3 vorzulegen.

	Gegebenenfalls kann eine Nachbeobachtung erfolgen.
--	--

Endpunkte	<p>primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkte (fatale und nicht fatale, symptomatische) - Schlaganfälle, ischämisch <p>weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Hypoglykämien (vgl. Definitionen von Hypoglykämien in "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus (Draft)" der EMA, CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 16.09.2011) - Lebensqualität (validierte Fragebögen, keine Therapiezufriedenheitsfragebögen) - weitere Endpunkte zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen
------------------	--

Anforderungen an eine versorgungsrelevante Studie nach § 92 Abs. 2a SGB V

Wirkstoff: Repaglinid

Fragestellung	Vergleichende Nutzenbewertung einer längerfristigen Behandlung mit Repaglinid gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen
Studienpopulation	- Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die für eine Therapie mit oralen Antidiabetika in Frage kommen,

		- repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation.
Studiendesign		<ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Studie, - Studienbedingungen repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation, - wenigstens als Nichtunterlegenheitsstudie - bei Nachweis einer Nichtunterlegenheit Testung auf Unterschied – aber auch eine Überlegenheitsstudie ist möglich.
Intervention und Vergleichsbehandlung	Intervention:	<p>Repaglinid, Anwendung entsprechend den Anforderungen der Zulassung.</p> <p>Vergleichsbehandlung:</p> <p>Sulfonylharnstoffe,</p> <p>stratifiziert randomisiert nach Metformin-Vorbehandlung mit gemeinsamer Auswertung.</p>
Studiendauer		<p>Als Frist zur Vorlage der Studie werden 3½ Jahre bzw. 42 Monate vorgesehen. Innerhalb dieser Frist ist ein Studienbericht nach ICH E3 vorzulegen.</p> <p>Gegebenenfalls kann eine Nachbeobachtung erfolgen.</p>
Endpunkte	primäre Endpunkte:	<ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkte (fatale und nicht fatale, symptomatische) - Schlaganfälle, ischämisch <p>weitere Endpunkte:</p>

- Gesamtmortalität
- Hypoglykämien
(vgl. Definitionen von Hypoglykämien in "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus (Draft)" der EMA, CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 16.09.2011)
- Lebensqualität
(validierte Fragebögen, keine Therapiezufriedenheitsfragebögen)
- weitere Endpunkte zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Verfahrensordnung:
Änderung im 4. Kapitel**
Vom 20. Oktober 2011

[1381 A]

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2011 beschlossen, die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (BAnz. Nr. 84a vom 10. Juni 2009), zuletzt geändert am 20. Januar 2011 (BAnz. S. 4427), wie folgt zu ändern:

I.

Das 4. Kapitel der Verfahrensordnung wird wie folgt geändert:

1. § 1 wird wie folgt geändert:
 - a) In Absatz 1 Nummer 6 wird die Angabe „§ 35b Abs. 3“ durch die Angabe „§ 35c Absatz 1“ ersetzt.
 - b) Absatz 2 entfällt.
 - c) Die Absätze 3 und 4 werden die Absätze 2 und 3.
2. § 3 Absatz 1 wird wie folgt geändert:
 - a) Satz 4 wird wie folgt gefasst:

„Der Gemeinsame Bundesausschuss kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen ist oder eine

andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.“

- b) Nach Satz 4 wird folgender Satz 5 angefügt:

„In Therapiehinweisen können Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln gegeben werden.“

3. In § 4 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 wird die Angabe „§ 35b Abs. 1 i. V. m. § 139b Abs. 1 SGB V“ durch die Angabe „§ 139a Absatz 3 Nummer 5 SGB V“ ersetzt.

4. § 8 wird wie folgt geändert:

- a) In Absatz 1 Halbsatz 1 wird die Angabe „nach § 35b Abs. 1 SGB V“ durch die Wörter „zum Nutzen nach § 139a Absatz 3 Nummer 5 SGB V“ ersetzt.
- b) In Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 wird die Angabe „§ 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V“ durch die Angabe „§ 139a Absatz 5 SGB V“ ersetzt.

5. § 10 Absatz 1 wird der folgende Satz angefügt:

„Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede zu berücksichtigen.“

6. Die §§ 10a bis 10d werden aufgehoben.

7. § 11 wird wie folgt gefasst:

„§ 11 Ergebnis der Bewertung

(1) ¹Ergibt die Bewertung, dass ein Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten therapie relevant unterlegen ist oder sein kann, ist zu prüfen, ob die Verordnung des Arzneimittels wegen Unzweckmäßigkeit gemäß § 92 Absatz 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V einzuschränken oder auszuschließen ist. ²Entsprechendes gilt, wenn die Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels nach § 35a SGB V ergibt, dass der Nutzen des bewerteten Arzneimittels geringer ist als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (§ 5 Absatz 7 Nummer 6 AM-NutzenV). ³Das Nähere zur Bewertung der Unzweckmäßigkeit eines Arzneimittels regeln die §§ 12 und 13.

(2) Verfügt das Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen, ist gemäß § 14 zu prüfen, ob die Verordnung des Arzneimittels wegen Unwirtschaftlichkeit einzuschränken oder auszuschließen ist.

(3) ¹Unbeschadet der Absätze 1 und 2 können auf der Grundlage von Nutzenbewertungen nach den §§ 7 und 8 oder § 35a Absatz 1 SGB V in Verbindung mit § 18 oder auf der Grundlage von Kosten-Nutzen-Bewertungen nach § 35b SGB V Therapiehinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise der bewerteten Arzneimittel erstellt werden. ²Das Nähere hierzu regelt § 15.“

8. § 12 wird wie folgt gefasst:

„§ 12 Feststellung der Unzweckmäßigkeit

(1) ¹Das zu bewertende Arzneimittel ist unzweckmäßig, wenn die mit ihm verglichenen Arzneimittel oder Behandlungsformen einen therapie relevant höheren Nutzen haben und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig dem zu bewertenden Arzneimittel vorzuziehen sind. ²Die Unzweckmäßigkeit kann auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche festgestellt werden.

(2) ¹Die Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels erfolgt auf der Grundlage der Fachinformation und von klinischen Studien zum Ausmaß des therapeutischen Nutzens des Arzneimittels im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen. ²Maßgeblich für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. ³Ein höherer Nutzen kann auch eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapie relevanter Nebenwirkungen sein. ⁴Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen zu berücksichtigen.“

9. Nach § 12 werden folgende §§ 13 bis 15 eingefügt:

„§ 13 Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit

(1) ¹Soweit Studien gemäß § 12 Absatz 2 für die Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels nicht hinreichen, kann der Gemeinsame Bundesausschuss einen Beschluss mit der Maßgabe treffen, dass der von der Bewertung betroffene pharmazeutische Unternehmer ergänzende versorgungsrelevante Studien unter Berücksichtigung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Anforderungen zur Bewertung der Zweckmäßigkeit des Arzneimittels innerhalb einer Frist vorzulegen hat (Forderung). ²Die Frist zur Vorlage dieser Studien bemisst sich nach der Indikation und dem nötigen Zeitraum zur Bereitstellung valider Daten; sie soll drei Jahre nicht überschreiten. ³Innerhalb dieser Frist ist ein Studienbericht nach ICH E3 vorzulegen.

(2) ¹Vor einer Beschlussfassung über die Forderung nach Absatz 1 gibt der Gemeinsame Bundesausschuss der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul Ehrlich-Institut Gelegenheit, zu den inhaltlichen Anforderungen an die versorgungsrelevanten Studien Stellung zu nehmen (Behemmensherstellung). ²Die Frist für die Abgabe einer Stellungnahme soll vier Wochen nicht überschreiten. ³1. Kapitel § 10 VerfO gilt entsprechend.

(3) ¹Nach der Behemmensherstellung gemäß Absatz 2 und vor einer Beschlussfassung nach Absatz 1 gibt der Gemeinsame Bundesausschuss auch den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Absatz 3a SGB V Gelegenheit, zu der Forderung Stellung zu nehmen. ²Die Frist für die Abgabe einer Stellungnahme soll vier Wochen nicht überschreiten. ³1. Kapitel § 10 VerfO gilt entsprechend.

(4) ¹Nach Vorlage der Studien entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss über die Zweckmäßigkeit des zu bewertenden Arzneimittels. ²Werden die Studien nach Absatz 1 nicht oder nicht rechtzeitig vorgelegt, kann der Gemeinsame Bundesausschuss das Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit ausschließen. ³Satz 2 gilt auch, wenn der pharmazeutische Unternehmer nicht innerhalb eines Jahres nach Beschlussfassung nach Absatz 1 nachweisen kann, dass er mit der Studie begonnen hat.

§ 14 Ausschluss eines Arzneimittels von der Versorgung wegen Unwirtschaftlichkeit

¹Die Bewertung der Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels erfolgt nach Maßgabe der in § 10 Absatz 1 festgelegten Grundsätze. ²Ergibt die Bewertung, dass die durch die Verordnung des Arzneimittels den Krankenkassen entstehenden Kosten die Kosten der vergleichbaren Behandlungsmöglichkeiten übersteigen, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Verordnung des Arzneimittels einschränken oder ausschließen, wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag nach § 35 Absatz 5 SGB V oder durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V hergestellt werden kann.

§ 15 Therapiehinweise

(1) ¹Der Gemeinsame Bundesausschuss kann in der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln beschließen (Therapiehinweise), insbesondere für Arzneimittel,

1. bei denen aufgrund der Komplexität des medizinischen Sachverhaltes eine differenzierte Beschreibung der Anforderungen an eine wirtschaftliche Verordnungsweise sowie eine qualitätsgesicherte Anwendung erforderlich ist oder

2. die einen maßgeblichen Anteil an der Versorgung der Versicherten in einem Indikationsgebiet aufweisen.

²Therapiehinweise können in Form von Zusammenstellungen von Arzneimitteln, gegliedert nach Indikationsgebieten und Stoffgruppen, oder außerhalb von Zusammenstellungen zu bestimmten Arzneimitteln erlassen werden.

(2) ¹In den Therapiehinweisen können Feststellungen zur wirtschaftlichen und zweckmäßigen Auswahl der Arzneimitteltherapie getroffen werden, insbesondere

1. zum Ausmaß des therapeutischen Nutzens der oder des Arzneimittels, auch im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten,

2. zur medizinischen Notwendigkeit,

3. zur Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen,

4. zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, z. B. zur Qualifikation des Arztes,

5. zu den Therapiekosten sowie

6. Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet gegeben werden; es können Patientengruppen benannt und quantifiziert werden, für die ein Arzneimittel wirtschaftlich und zweckmäßig ist.

(3) ¹Für die Erstellung von Therapiehinweisen gilt § 7 entsprechend. ²Die nach dieser Regelung vorzunehmenden Verfahrensschritte werden in der Zusammenfassenden Dokumentation dokumentiert.“

10. Die bisherigen §§ 13 bis 28 werden die §§ 16 bis 31.

11. In § 19 Absatz 3 (neu) wird die Angabe „§§ 17 bis 19“ ersetzt durch die Angabe „§§ 20 bis 22“.

12. § 31 (neu) wird wie folgt geändert:

a) Absatz 1 wird wie folgt geändert:

aa) In Halbsatz 1 wird die Angabe „§§ 22 bis 24“ durch die Angabe „§§ 25 bis 27“ ersetzt.

bb) In Halbsatz 2 wird die Angabe „§ 27“ durch die Angabe „§ 30“ ersetzt.

b) Absatz 2 wird wie folgt geändert:

aa) In Satz 1 wird die Angabe „§ 23“ durch die Angabe „§ 30“ ersetzt.

bb) In Satz 2 wird die Angabe „§ 27“ durch die Angabe „§ 30“ ersetzt.

13. Die bisherigen §§ 29 bis 34 werden die §§ 32 bis 37.

14. § 35 Absatz 4 (neu) wird wie folgt gefasst:

„¹Der Antrag ist schriftlich oder unter Verwendung einer qualifizierten elektronischen Signatur nach dem Signaturgesetz zu stellen und die zu seiner Begründung erforderlichen Unterlagen nach Absatz 2 sind elektronisch einzureichen. ²Als Datenträger ist eine Digital Versatile Disc (DVD) zu verwenden. ³Die Datenträger dürfen nicht kopiergeschützt sein. ⁴Für alle einzureichenden Dateien gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h. sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein.“

15. In § 36 Satz 2 (neu) wird die Angabe „§ 32“ durch die Angabe „§ 35“ ersetzt.

16. In § 37 (neu) wird die Angabe „§ 34 Abs. 6 Satz 7“ durch die Angabe „§ 34 Absatz 6 Satz 6“ ersetzt.

17. Die bisherigen §§ 35 bis 38 werden die §§ 38 bis 41.

18. § 41 (neu) wird wie folgt geändert:

a) Absatz 2 wird wie folgt geändert:

aa) In Satz 1 wird die Angabe „§§ 32 bis 34“ durch die Angabe „§§ 35 bis 37“ ersetzt.

bb) In Satz 2 Nummer 9 wird die Angabe „§ 36“ durch die Angabe „§ 39“ ersetzt.

b) Absatz 4 wird wie folgt gefasst:

„¹Der Antrag ist schriftlich und die zu seiner Begründung erforderlichen Unterlagen nach Absatz 2 sind elektronisch einzureichen. ²Als Datenträger ist eine Digital Versatile Disc (DVD) zu verwenden. ³Die Datenträger dürfen nicht kopiergeschützt sein. ⁴Für alle einzureichenden Dateien gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h. sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein.“

19. Die bisherigen §§ 39 und 40 werden die §§ 42 und 43.

20. In der Überschrift „7. Abschnitt Bewertung der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten nach § 35b Abs. 3 SGB V“ wird die Angabe „§ 35b Abs. 3 SGB V“ durch die Angabe „§ 35c Absatz 1 SGB V“ ersetzt.

21. Der bisherige §41 wird §44.
22. In §44 Nummer 1 (neu) wird die Angabe „§35b Abs. 3 Satz 1 SGB V“ durch die Angabe „§35c Absatz 1 SGB V“ ersetzt.
23. Die bisherigen §§42 bis 44 werden die §§45 bis 47.
24. Anlage I zum 4. Kapitel „Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß §35 Abs. 1 Satz 5 SGB V“ wird wie folgt geändert:
- a) In §2 des Gliederungsabschnitts „3. Ermittlung der applikationsbezogenen Vergleichsgröße“ werden in den Sätzen 1 und 2 des Absatzes 2 jeweils hinter dem Wort „Muster-text“ die Wörter „bzw. Referenztext“ eingefügt.
- b) Nach §5 wird folgender §6 angefügt:
- „§6 Vergleichsgröße für Wirkstoffkombinationen
1. Ermittlung der gewichteten Einzelwirkstärke je Wirkstoff der Wirkstoffkombination
- Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärkenkombinationen verschiedener Wirkstoffkombinationen zugelassen werden. Um der therapeutischen Relevanz des einzelnen Wirkstoffes innerhalb der Wirkstärkenkombinationen angemessen Rechnung zu tragen, ist ihre jeweilige Verordnungshäufigkeit zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck werden für jeden einzelnen Wirkstoff in der Wirkstoffkombination, die zu den im Markt verfügbaren Einzelwirkstärken ausgewiesenen Verordnungen anhand der zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach §84 Absatz 5 SGB V herangezogen.
- Jeder wirkstoff-/wirkstärkenbezogene ermittelte prozentuale Verordnungsanteil wird zunächst abgerundet und zu diesem Ergebnis der Wert 1 addiert. Der Gewichtungswert ist also stets die nächst größere ganze Zahl. Jede Einzelwirkstärke wird dann mit ihrem Gewichtungswert multipliziert und als gewichtete Einzelwirkstärke je Wirkstoff der Wirkstoffkombination ausgewiesen.
2. Ermittlung der durchschnittlichen Einzelwirkstärke je Wirkstoff
- Anschließend werden für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstoffkombination die gewichteten Einzelwirkstärken des Wirkstoffs addiert und durch die Summe der Gewichtungswerte des jeweiligen Wirkstoffs dividiert. Die so ermittelte durchschnittliche Einzelwirkstärke für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstoffkombination ergibt die vorläufige wirkstoffbezogene Vergleichsgröße. Diese berücksichtigt die Ordnungsrelevanz der einzelnen Wirkstärkenkombinationen.
- $vVG \text{ Wirkstoff} = \sum \text{verordnungsgewichtete Einzelwirkstärke des Wirkstoffs der Wirkstoffkombination}$
3. Ermittlung der applikationsbezogenen Vergleichsgröße je Wirkstoff
- Bei den hier gruppierten Wirkstoffkombinationen unterscheiden sich die durchschnittlichen täglichen Einnahmefrequenzen der Wirkstoffkombinationen. Um die Vergleichsgröße sachgerecht berechnen zu können, werden die täglichen Applikationsfrequenzen (APFr) einbezogen. Liegt für die Wirkstoffkombination ein Mustertext bzw. Referenztext des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vor, werden die Angaben der Applikationsfrequenzen entsprechend diesem übernommen. Liegt kein wirkstoffbezogener Mustertext bzw. Referenztext vor, werden zur Ermittlung der Applikationsfrequenzen die jeweils aktuellsten verfügbaren Fachinformationen herangezogen.
- Die Applikationsfrequenzen sind pro Wirkstoffkombination ggf. je nach gruppenspezifischen Besonderheiten entsprechend den verschiedenen Anwendungsgebieten und/oder Applikationssystemen zu kategorisieren. Liegen pro Kategorie mehrere Angaben vor, so wird für diese Kategorie die jeweils kleinste ganze Applikationsfrequenz berücksichtigt. Aus den für die Kategorien einer Wirkstoffkombination vorliegenden kleinstmöglichen Applikationsfrequenzen werden pro Wirkstoffkombination die verschiedenen Ausprägungen ermittelt. Der Durchschnittswert dieser Ausprägungen (\emptyset APFr-

Wirkstoffkombination) ist der Applikationsfaktor (APF) der Wirkstoffkombination.

$$APF = \emptyset \text{ APFr-Wirkstoffkombination}$$

Sofern gruppenbezogen eine Standardisierung des Durchschnittswertes erforderlich ist, wird zu diesem Zweck die Standardapplikationsfrequenz der Festbetragsgruppe bestimmt. Die Standardapplikationsfrequenz der Festbetragsgruppe (APFr-Standard) ist die Applikationsfrequenz in der Festbetragsgruppe, die am häufigsten vorkommt, unabhängig von ihrer absoluten Größe. Der Applikationsfaktor APF ergibt sich dann aus dem Verhältnis des Durchschnittswertes und der Standardapplikationsfrequenz:

$$\emptyset \text{ APFr-Wirkstoffkombination}$$

$$APF = \text{APFr Standard}$$

Der berechnete Applikationsfaktor (APF) wird anschließend mit den vorläufigen Vergleichsgrößen multipliziert und ergibt die endgültigen Vergleichsgrößen.

$$VG = vVG \times APF$$

Die VG wird grundsätzlich kaufmännisch gerundet und mit zwei Nachkommastellen festgelegt. Sofern gruppenspezifische Besonderheiten ein Abweichen von dem Rundungsgrundsatz erfordern, werden diese in den tragenden Gründen zur jeweiligen Festbetragsgruppe dokumentiert.“

c) Der bisherige §6 wird §7.

25. In Anlage II zum 4. Kapitel „Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel“ wird unter dem Gliederungsabschnitt 2.1 nach dem Satz „Alle Dokumente (Stellungnahme, Darlegung der Rechercheergebnisse, Bewertung der relevanten Publikationen, Volltexte) sind in elektronisch lesbarer Form im Word- oder pdf-Format zu übermitteln.“ folgender Satz eingefügt:

„Alle Dateien sind wie folgt zu benennen:
#Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJ#_pdf“.

26. In Anlage III zum 4. Kapitel „Medizinprodukte“ wird unter dem Gliederungsabschnitt 3.1 nach dem Satz „Alle Dokumente (Stellungnahme, Darlegung der Rechercheergebnisse, Bewertung der relevanten Publikationen, Volltexte) sind in elektronisch lesbarer Form im Word- oder pdf-Format zu übermitteln.“ folgender Satz eingefügt:

„Alle Dateien sind wie folgt zu benennen:
#Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJ#_pdf“.

II.

Die Änderungen treten am Tag 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 veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß §91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

4.2 Eingegangene Stellungnahmen

4.2.1 Stellungnahme der AkdÄ vom 27.08.2012

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

**Benehmensherstellung über die
inhaltlichen Anforderungen an
versorgungsrelevante Studien nach
§ 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung
der Zweckmäßigkeit von Gliniden**

Berlin, den 27.08.2012

www.akdae.de

Anforderungen an eine versorgungsrelevante Studie nach § 92 Abs. 2a SGB V

Einleitung:

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) begrüßt die Forderung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach versorgungsrelevanten Studien für die Anwendung der Wirkstoffgruppe der Glinide in dem Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2.

Die AkdÄ schließt sich den Aussagen des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an (1): Für beide in Deutschland zugelassene Glinide, Nateglinid und Repaglinid, liegen ausschließlich Kurzzeitstudien vor. Studien zum Nachweis des Nutzens hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen fehlen für beide Glinide. Weder konnten bisher vorliegende Studien einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen nachweisen noch wurde das Schadenpotenzial hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken untersucht. Ebenso fehlen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Therapiezufriedenheit.

Wirkstoff: Nateglinid

Fragestellung	Vergleichende Nutzenbewertung einer längerfristigen Behandlung mit Nateglinid plus Metformin gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin	<u>Vorschlag AkdÄ</u>
		<p><i>Aus Sicht der AkdÄ ist eine vergleichende Nutzenbewertung einer längerfristigen Behandlung mit Nateglinid plus Metformin gegen eine längerfristige Behandlung mit Repaglinid plus Metformin gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin das Studiendesign, das den direkten Vergleich zwischen den beiden Gliniden erlaubt. Falls sich dieses Studiendesign nicht durchsetzen lässt, wäre die Prüfung von Nateglinid bzw. Repaglinid plus Metformin gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoff plus Metformin akzeptabel, sofern beide Studien nach einem ansonsten identischen Protokoll durchgeführt werden. Dieses Design würde zumindest einen indirekten Vergleich der beiden Glinide ermöglichen.</i></p>

Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die für eine Therapie mit oralen Antidiabetika in Frage kommen, - repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation 	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der vorgeschlagenen Studienpopulation zu.</i></p>
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Studie, - Studienbedingungen repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation, - wenigstens als Nichtunterlegenheitsstudie - bei Nachweis einer Nichtunterlegenheit Testung auf Unterschied - aber auch eine Überlegenheitsstudie ist möglich. 	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Die AkdÄ stimmt dem vorgeschlagenen Studiendesign zu. Die Studie sollte zunächst als eine Nicht-Unterlegenheitsstudie durchgeführt werden. Dann – wie vorgeschlagen – sollte bei Nachweis einer Nichtunterlegenheit eine Testung auf Unterschied erfolgen.</i></p>
Intervention und Vergleichsbehandlung	<p>Intervention: Nateglinid plus Metformin, Anwendung entsprechend den Anforderungen der Zulassung.</p> <p>Vergleichsbehandlung: Sulfonylharnstoffe plus Metformin</p>	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Wahl der Vergleichsbehandlung zu.</i></p>
Studiendauer	<p>Als Frist zur Vorlage der Studie werden 3½ Jahre bzw. 42 Monate vorgesehen. Innerhalb dieser Frist ist ein Studienbericht nach ICH E3 vorzulegen.</p> <p>Gegebenenfalls kann eine Nachbeobachtung erfolgen.</p>	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Auch wenn nach der Verfahrensordnung die Frist zur Vorlage von Studiendaten 3 Jahre nicht überschreiten sollte, erscheint aufgrund der Erfahrungen aus den bisherigen Studien zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit oralen Antidiabetika und den Endpunkten die vorgeschlagene Frist von 3,5 Jahren und die sich daraus ergebene Studiendauer zu kurz.</i></p>

<p>Endpunkte</p>	<p>primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkte (fatale und nicht fatale, symptomatische) - Schlaganfälle, ischämisch <p>weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Hypoglykämien (vgl. Definitionen von Hypoglykämien in "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus (Draft)" der EMA, CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 16.09.2011) - Lebensqualität (validierte Fragebögen, keine Therapiezufriedenheitsfragebögen) - weitere Endpunkte zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen 	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Wahl der Endpunkte zu. Ein weiterer zu untersuchender Endpunkt könnte „Therapieversagen“ sein.</i></p>
-------------------------	--	--

Wirkstoff: Repaglinid

<p>Fragestellung</p>	<p>Vergleichende Nutzenbewertung einer längerfristigen Behandlung mit Repaglinid gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen</p>	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Aus Sicht der AkdÄ ist eine vergleichende Nutzenbewertung einer längerfristigen Behandlung mit Nateglinid plus Metformin gegen eine längerfristige Behandlung mit Repaglinid plus Metformin gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin das Studiendesign, das den direkten Vergleich zwischen den beiden Gliniden erlaubt. Falls sich dieses Studiendesign nicht durchsetzen lässt, wäre die Prüfung von Nateglinid bzw. Repaglinid plus Metformin gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoff plus Metformin akzeptabel, sofern beide Studien nach einem ansonsten identischen Protokoll durchgeführt werden. Dieses Design würde zumindest einen indirekten Vergleich der beiden Glinide ermöglichen.</i></p>
<p>Studienpopulation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die für eine Therapie mit oralen Antidiabetika in Frage kommen, - repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation 	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der vorgeschlagenen Studienpopulation zu.</i></p>
<p>Studiendesign</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Studie, - Studienbedingungen repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation, - wenigstens als Nichtunterlegenheitsstudie - bei Nachweis einer Nichtunterlegenheit Testung auf Unterschied - 	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Die AkdÄ stimmt dem vorgeschlagenen Studiendesign zu. Die Studie sollte zunächst als eine Nicht-Unterlegenheitsstudie durchgeführt werden. Dann – wie vorgeschlagen – sollte bei Nachweis einer Nichtunterlegenheit eine Testung auf Unterschied erfolgen.</i></p>

	aber auch eine Überlegenheitsstudie ist möglich.	
Intervention und Vergleichsbehandlung	<p>Intervention: Repaglinid, Anwendung entsprechend den Anforderungen der Zulassung.</p> <p>Vergleichsbehandlung: Sulfonylharnstoffe,</p> <p>stratifiziert randomisiert nach Metformin-Vorbehandlung mit gemeinsamer Auswertung.</p>	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Wahl der Vergleichsbehandlung zu.</i></p>
Studiendauer	<p>Als Frist zur Vorlage der Studie werden 3½ Jahre bzw. 42 Monate vorgesehen. Innerhalb dieser Frist ist ein Studienbericht nach ICH E3 vorzulegen.</p> <p>Gegebenenfalls kann eine Nachbeobachtung erfolgen.</p>	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Auch wenn nach der Verfahrensordnung die Frist zur Vorlage von Studiendaten 3 Jahre nicht überschreiten sollte, erscheint aufgrund der Erfahrungen aus den bisherigen Studien zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit oralen Antidiabetika und den Endpunkten die vorgeschlagene Frist von 3,5 Jahren und die sich daraus ergebene Studiendauer zu kurz.</i></p>
Endpunkte	<p>primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkte (fatale und nicht fatale, symptomatische) - Schlaganfälle, ischämisch <p>weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Hypoglykämien (vgl. Definitionen von Hypoglykämien in "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus (Draft)" der EMA, CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 16.09.2011) - Lebensqualität (validierte Fragebögen, keine 	<p><u>Vorschlag AkdÄ</u></p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Wahl der Endpunkte zu. Ein weiterer zu untersuchender Endpunkt könnte „Therapieversagen“ sein.</i></p>

- | | | |
|--|--|--|
| | Therapiezufriedenheits-
fragebögen) | |
| | - weitere Endpunkte zu
mikro- und
makrovaskulären
Folgekomplikationen | |

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf. Köln, Auftrag: A05-05C, Version: 1.0, Stand: 6. April 2009, IQWiG-Berichte-Jahr: 2009 Nr. 48. Zuletzt geprüft: 20. August 2012.

4.2.2 Stellungnahme des BfArM vom 24.08.2012



BfArM Stellungnahme

Benehmensherstellung über die inhaltlichen Anforderungen an versorgungsrelevante Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V

Antragsteller:	Gemeinsamer Bundesausschuss
Arzneilich wirksamer Bestandteil:	Glinide: Nateglinid und Repaglinid
Gegenstand der Beratung:	Benehmensherstellung über die inhaltlichen Anforderungen an versorgungsrelevante Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden
Antragsdatum:	25. Juli 2012

Das BfArM wird gebeten zur Sachgerechtigkeit der inhaltlichen Anforderungen an die von den pharmazeutischen Unternehmern durchzuführenden Studien (siehe Anlage) Stellung zu nehmen.

Nateglinid

Vergleichende Nutzenbewertung einer längerfristigen Behandlung mit Nateglinid plus Metformin gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin

Repaglinid

Vergleichende Nutzenbewertung einer längerfristigen Behandlung mit Repaglinid gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen

BfArM Position:

In Ihrem Schreiben vom 30. Juli 2012 bitten Sie das BfArM um Stellungnahme zur Sachgerechtigkeit der inhaltlichen Anforderungen an die von pharmazeutischen Unternehmern durchzuführenden ergänzenden, versorgungsrelevanten Studien zur Zweckmäßigkeit der Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid.

In beiden Studien sollen, nach einer Laufzeit von 3,5 Jahren bzw. 42 Monaten, der Nutzen der Therapie anhand der primären Endpunkte fatale und nicht fatale symptomatische Myokardinfarkte und ischämische Schlaganfälle bewertet werden.

Als weitere Endpunkte zur Nutzenbewertung sind die Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Lebensqualität und nicht näher definierte mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen aufgeführt.

Grundsätzlich stehen wir der Forderung einer Nutzenbewertung von Gliniden im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen in Langzeitstudien aus den folgenden Gründen kritisch gegenüber.

Die Glinide Repaglinid und Nateglinid sind, wie auch die Sulfonylharnstoffe Insulinsekretagoga. Die Molekülstrukturen der Glinide weisen eine enge Verwandtschaft mit denen der Sulfonylharnstoffen auf, weshalb man Glinide auch als Sulfonylanaloga bezeichnen kann. Sowohl Glinide als auch Sulfonylharnstoffe wirken blutzuckersenkend, indem sie die ATP-empfindlichen Kaliumkanäle in der Plasmamembran der β -Zellen des Pankreas schließen und dadurch die Insulinsekretion stimulieren, haben also den gleichen Wirkmechanismus.

Für Glinide liegen zwar keine Langzeitstudien vor, die eine Aussage zur möglichen Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte erlauben, dies trifft aber, mit Ausnahme von Glibenclamid, auch für die Sulfonylharnstoffe zu.

Für Glibenclamid wurde in der UKPDS-Studie bei Patienten mit Type 2 Diabetes eine signifikante Abnahme mikrovaskulärer Komplikationen gezeigt. Allerdings wurden makrovaskuläre Folgekomplikationen und Diabetes-bezogene Mortalität nur durch Metformin reduziert, nicht aber durch Sulfonylharnstoffe.¹

Einer weiteren Analyse der UKPDS-Studie ist zu entnehmen, dass es unter der Kombination von Glibenclamid oder Chlorpropamid mit Metformin zu einem Anstieg der Diabetes-bezogenen Todesfälle kam.² Das Ergebnis ist jedoch durch das besondere Studiendesign und die Studiendurchführung zweifelhaft.

Insgesamt ist der potenzielle Effekt von Sulfonylharnstoffen auf das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Typ 2 Diabetes letztendlich nicht geklärt.³

Wenn überhaupt müsste unseres Erachtens eine Nutzenbewertung bez. des kardiovaskulären Risikos der Insulinsekretagoga insgesamt durchgeführt werden und zwar unter Berücksichtigung deren *in vitro* nachgewiesenen unterschiedlichen Selektivität für die pankreatischen (SUR1, Sulfonylharnstoffrezeptor-Subtyp der β -Zelle) gegenüber den kardiovaskulären (SUR2A und SUR2B, Sulfonylharnstoffrezeptor-Subtyp am Herz bzw. Gefäße) ATP-abhängigen Kaliumkanälen, da man davon ausgeht, dass eine Hemmung der kardiovaskulären ATP-abhängigen Kaliumkanäle das kardiovaskuläre Risiko erhöht.⁴ *In vitro* zeigte sich, dass kurze Sulfonylharnstoffe wie Nateglinide hochselektiv für den pankreatischen ATP-abhängigen Kaliumkanal sind, lange Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid mäßig selektiv und Repaglinid nicht-selektiv. Ob Unterschiede in der Selektivität tatsächlich klinisch relevant sind, ist aber bislang unklar. Eine Outcome Studie, die dies klären könnte, wäre möglicherweise von gesundheitspolitischem Interesse, jedoch sehr aufwändig und schwierig durchzuführen.

Es sollte aber klargestellt werden, dass, ungeachtet des Fehlens kardiovaskulärer Langzeitstudien, das Nutzen-Schaden-Verhältnis für Sulfonylharnstoffe und Glinide positiv bewertet wird. Eine klare Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurde für beide Substanzklassen durch eine relevante Senkung des akzeptierten Surrogatparameters HbA1c gezeigt, wodurch auch eine günstige Beeinflussung der Diabetes-bedingten mikrovaskulären Folgeerkrankungen zu erwarten ist, was unseres Erachtens durch die Glibenclamid-Ergebnisse in der UKPDS-Studie unterstrichen wird.

Im Folgenden möchten wir weitere Punkte bezüglich des vorgeschlagenen Studiendesigns anmerken (ungeachtet der Tatsache, dass wir den vorgeschlagenen Vergleich von Gliniden gegenüber Sulfonylharnstoffen für nicht zielführend halten).

- Langzeitstudien zur Evaluierung eines potenziellen kardiovaskulären Effekts von Antidiabetika („Outcome“ Studien) können erfahrungsgemäß nicht mit einer strikten vorgegebenen Monotherapie oder einer dualen Kombinationstherapie durchgeführt werden, da der Typ 2 Diabetes eine fortschreitende Erkrankung ist. Daher muss bei Verschlechterung der glykämischen Stoffwechsellage die Therapie entsprechend angepasst werden.
- Üblicherweise wird in Outcome-Studien ein Komposit-Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall als primärer Endpunkt verlangt. Es kann unter Umständen auch die stationäre Aufnahme wegen eines akuten Koronarsyndroms hinzugenommen werden, obwohl dies ein „weicherer“ Endpunkt ist, jedoch sollten alle Endpunkt-Ereignisse von einem unabhängigen „Adjudication Committee“ bewertet werden.^{5,6}
- Die Lebensqualität kann zwar evaluiert werden, ist unseres Erachtens aber kein geeignetes (da sehr insensitives) Instrument, um den Nutzen eines Antidiabetikums zu evaluieren.

Referenzen

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 352:854-865, 1998.
3. Home P: Cardiovascular disease and oral agent glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 14:S33-42, 2012.
4. Quast U. et al: The impact of ATP-sensitive K⁺ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. *Diabetes* 53:S156-164, 2004.
5. European Medicines Agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, CPMP/EWP/1080/00 Rev.1, 2010.
6. Food and Drug Administration: Guidance for industry, Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes mellitus, 2008.

24. August 2012

4.3 Auswertung der Stellungnahmen

Stellungnahme der AkdÄ

1. Änderungsvorschlag:

Aus Sicht der AkdÄ ist eine vergleichende Nutzenbewertung einer längerfristigen Behandlung mit Nateglinid plus Metformin gegen eine längerfristige Behandlung mit Repaglinid plus Metformin gegen eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin das Studiendesign, das den direkten Vergleich zwischen den beiden Gliniden erlaubt.

Bewertung:

Ein Studiendesign, das zusätzlich den direkten Vergleich zwischen den beiden Gliniden ermöglicht, wird als sinnvoll angesehen. Auch eine dreiarmlige Studie mit dem von der AkdÄ vorgeschlagenen Studiendesign würde unter den Untersuchungsauftrag fallen und könnte folglich durchgeführt werden. Auf jeden Fall erforderlich ist jedoch eine Studie zur Repaglinid-Monotherapie.

2. Änderungsvorschlag:

Aufgrund der Erfahrungen aus den bisherigen Studien zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit oralen Antidiabetika und den Endpunkten erscheint die vorgeschlagene Frist von 3,5 Jahren und die sich daraus ergebene Studiendauer zu kurz.

Bewertung:

Eine Studiendauer von 42 Monaten ist aus Sicht des G-BA auch im Vergleich zu anderen Studien mit oralen Antidiabetika realistisch und vertretbar. Die vorgegebene Studiendauer ist im Übrigen auch kongruent zur EMA-Guideline¹. Diese gibt eine Mindestbeobachtungsdauer von 18-24 Monaten insbesondere für den Fall vor, dass kardiovaskuläre Risiken untersucht werden sollen (S. 16). Innerhalb der vom G-BA vorgegebenen Studiendauer von 42 Monaten ist daher eine Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten zu gewährleisten.

Zu berücksichtigen ist auch, dass der kombinierte Endpunkt auch nicht fatale Ereignisse umfasst, die häufiger auftreten als fatale Ereignisse und in der vorgesehenen Studiendauer untersucht werden können.

3. Änderungsvorschlag:

Ein weiterer zu untersuchender Endpunkt könnte „Therapieversagen“ sein.

Bewertung:

¹ European Medicines Agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, CPMP/EWP/1080/00 Rev.1,2012

Das „Therapieversagen“ bemisst sich am HbA1c-Wert.

Ein Versagen der Behandlung ist bei der in der Studie möglichen Therapie-Eskalation berücksichtigt.

Als Endpunkt ist das „Therapieversagen“ daher nicht notwendig.

Stellungnahme des BfArM

4. Änderungsvorschlag:

Für Glinide liegen zwar keine Langzeitstudien vor, die eine Aussage zur möglichen Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte erlauben, dies trifft aber, mit Ausnahme von Glibenclamid, auch für die Sulfonylharnstoffe zu.

[...]

Wenn überhaupt müsste eine Nutzenbewertung bez. des kardiovaskulären Risikos der Insulinsekretagoga insgesamt durchgeführt werden und zwar unter Berücksichtigung deren *in vitro* nachgewiesenen unterschiedlichen Selektivität für die pankreatischen (SUR1, Sulfonylharnstoffrezeptor-Subtyp der β -Zelle) gegenüber den kardiovaskulären (SUR2A und SUR2B, Sulfonylharnstoffrezeptor-Subtyp am Herz bzw. Gefäße) ATP-abhängigen Kaliumkanälen, da man davon ausgeht, dass eine Hemmung der kardiovaskulären ATP-abhängigen Kaliumkanäle das kardiovaskuläre Risiko erhöht². *In vitro* zeigte sich, dass kurze Sulfonylharnstoffe wie Nateglinide hochselektiv für den pankreatischen ATP-abhängigen Kaliumkanal sind, lange Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid mäßig selektiv und Repaglinid nicht-selektiv. Ob Unterschiede in der Selektivität tatsächlich klinisch relevant sind, ist aber bislang unklar. Eine Outcome Studie, die dies klären könnte, wäre möglicherweise von gesundheitspolitischem Interesse, jedoch sehr aufwändig und schwierig durchzuführen.

Es sollte aber klargestellt werden, dass, ungeachtet des Fehlens kardiovaskulärer Langzeitstudien, das Nutzen-Schaden-Verhältnis für Sulfonylharnstoffe und Glinide positiv bewertet wird. Eine klare Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurde für beide Substanzklassen durch eine relevante Senkung des akzeptierten Surrogatparameters HbA1c gezeigt, wodurch auch eine günstige Beeinflussung der Diabetes-bedingten mikrovaskulären Folgeerkrankungen zu erwarten ist, was unseres Erachtens durch die Glibenclamid-Ergebnisse in der UKPDS-Studie unterstrichen wird.

Bewertung:

Als primärer Endpunkt wird ein kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkten (nicht fatal, symptomatisch), Schlaganfällen (nicht fatal, ischämisch) und kardiovaskulärer Mortalität definiert. Die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts sind zudem als weitere Endpunkte definiert. Daher ist die kardiovaskuläre Ereignisrate Untersuchungsgegenstand der Studien.

Auch nach der EMA-Guideline sollten kardiovaskuläre Risiken in Studien mit Antidiabetika erfasst werden.

Der HbA1c-Wert ist ein Surrogatparameter. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Mögliche Effekte auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen sind substanzspezifisch zu untersuchen. Da zu den Gliniden bisher keine Daten zu diesen patientenrelevanten Endpunkten vorliegen, werden die versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide gefordert.

2 Quast U. et al: The impact of ATP-sensitive K⁺ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. Diabetes 53: S156-164,2004

In den Anforderungen an die Studien wird der Endpunkt „mikrovaskuläre Folgekomplikationen“ deutlicher hervorgehoben und beschrieben, welche mikrovaskulären Komplikationen von Bedeutung sind.

5. Änderungsvorschlag:

Langzeitstudien zur Evaluierung eines potenziellen kardiovaskulären Effekts von Antidiabetika („Outcome“ Studien) können erfahrungsgemäß nicht mit einer strikten vorgegebenen Monotherapie oder einer dualen Kombinationstherapie durchgeführt werden, da der Typ 2 Diabetes eine fortschreitende Erkrankung ist. Daher muss bei Verschlechterung der glykämischen Stoffwechsellage die Therapie entsprechend angepasst werden.

Bewertung:

Die Anmerkung ist zutreffend. Um jedoch in den Studien mögliche Effekte eindeutig den Gliniden zuordnen zu können, wird im Studiendesign der Hinweis aufgenommen, dass bei Notwendigkeit einer Therapieeskalation diese in den Behandlungsgruppen identisch sein muss.

6. Änderungsvorschlag:

Üblicherweise wird in Outcome-Studien ein Komposit-Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall als primärer Endpunkt verlangt. Es kann unter Umständen auch die stationäre Aufnahme wegen eines akuten Koronarsyndroms hinzugenommen werden, obwohl dies ein „weicherer“ Endpunkt ist, jedoch sollten alle Endpunkt-Ereignisse von einem unabhängigen „Adjudication Committee“ bewertet werden³⁴.

Bewertung:

Der Vorschlag wird aufgenommen. Es wird ein kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkten (nicht fatal, symptomatisch), Schlaganfällen (nicht fatal, ischämisch) und kardiovaskulärer Mortalität als primärer Endpunkt festgelegt.

Die drei Endpunkte sind darüber hinaus auch einzeln auszuwerten.

7. Änderungsvorschlag:

Die Lebensqualität kann zwar evaluiert werden, ist unseres Erachtens aber kein geeignetes (da sehr insensitives) Instrument, um den Nutzen eines Antidiabetikums zu evaluieren.

3 European Medicines Agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, CPMP/EWP/1080/00 Rev.1,2010

4 Food and Drug Administration: Guidance for industry, Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes mellitus, 2008

Bewertung:

Die Lebensqualität ist ein bedeutsamer patientenrelevanter Endpunkt (§ 6, 4. Kap. VerfO) und sollte daher in den Studien mit untersucht werden.

5. **Beschluss und Tragende Gründe vom 21. Juni 2012 über die Einleitung des Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V**

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs.2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Nateglinid, Repaglinid)

Vom 21. Juni 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2012 beschlossen, das Verfahren nach § 92 Abs.2a SGB V i.V.m. 4. Kapitel § 13 VerfO zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid mit folgenden Maßgaben einzuleiten:

- I. Gemäß § 92 Abs. 2a SGB V Satz 1 i.V.m. 4. Kapitel § 13 Abs. 2 VerfO wird der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Studienkonzept zur Beherrschung über die inhaltlichen Anforderungen an die Durchführung von versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide zugeleitet.
- II. Mit der Durchführung des Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V Satz 1 i.V.m. 4. Kapitel § 13 VerfO wird der Unterausschuss Arzneimittel beauftragt.

Berlin, den 21. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs.2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Nateglinid, Repaglinid)

Vom 21. Juni 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	35
2. Eckpunkte der Entscheidung	35
3. Verfahrensablauf.....	36
3.1 Zeitlicher Beratungsverlauf	4

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs. 2a SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss im Einzelfall mit Wirkung für die Zukunft vom pharmazeutischen Unternehmer im Benehmen mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut innerhalb einer angemessenen Frist ergänzende versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels fordern. Das Nähere hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung 4. Kapitel § 13 geregelt.

Die Benehmensherstellung erfordert, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die für die Arzneimittelzulassung zuständigen Bundesoberbehörden über die Forderung informiert, ihnen Gelegenheit gibt, zur Sachgerechtigkeit der inhaltlichen Anforderungen an die vom pharmazeutischen Unternehmer durchzuführende Studie Stellung zu nehmen und die Stellungnahme in seine Entscheidung über die Erhebung der Forderung einbezieht, indem er sich mit ihr in seinen Entscheidungsgründen auseinandersetzt; ein Einverständnis ist nicht erforderlich (vgl. Tragende Gründe zum Beschluss vom 20.10.2011 bzgl. der Änderung des 4. Kapitels der Verfahrensordnung, Seite 6).

Der G-BA gibt nach der Benehmensherstellung auch den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V Gelegenheit, zu der Forderung Stellung zu nehmen (vgl. 4. Kap. § 13 Abs.3 VerfO).

Die Frist zur Vorlage der Studien soll drei Jahre nicht überschreiten. Innerhalb dieser Frist ist ein Studienbericht nach ICH E3 vorzulegen (vgl. 4. Kap. § 13 Abs.1 S.2 VerfO).

Nach der Vorlage der Studien entscheidet der G-BA über die Zweckmäßigkeit des zu bewertenden Arzneimittels. Werden die Studien nicht oder nicht rechtzeitig vorgelegt, kann der G-BA das Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit ausschließen. Dies gilt auch, wenn der pharmazeutische Unternehmer nicht innerhalb eines Jahres nach Beschlussfassung nach Absatz 1 nachweisen kann, dass er mit der Studie begonnen hat (vgl. 4. Kap. § 13 Abs.4 VerfO).

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat mit Beschluss vom 17. Juni 2010 eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III hinsichtlich einer Verordnungseinschränkung der Glinide beschlossen, da der therapeutische Nutzen der Glinide nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als nachgewiesen angesehen werden kann und die Behandlung mit Gliniden deshalb auch nicht medizinisch notwendig ist.

Der Beschluss wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit mit Schreiben vom 21. Februar 2012 beanstandet mit der Begründung, dass der G-BA für die erforderliche vergleichende Bewertung der Unzweckmäßigkeit oder Unwirtschaftlichkeit der Glinide gegenüber Therapiealternativen keine hinreichenden Belege ermittelt habe.

Nach neuer Rechtslage kann der G-BA nach § 92 Abs. 1 SGB V die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Zur Bewertung der Zweckmäßigkeit sieht der G-BA deshalb vor, ergänzende versorgungsrelevante Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V für die Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid zu fordern.

Es handelt sich um randomisierte, direkt vergleichende Studien zu patientenrelevanten Endpunkten. Die Studien sollen repräsentativ und relevant für die übliche Behandlungssituation sein.

Mit der Durchführung des Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V Satz 1 i.V.m. 4. Kapitel § 13 VerfO wird der Unterausschuss Arzneimittel beauftragt.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung eines Studienkonzeptes hat eine vom Unterausschuss „Arzneimittel“ beauftragte Arbeitsgruppe beraten, 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 über die Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seiner Sitzung am 8. Mai 2012 konsentiert. Die Beschlussfassung erfolgte in der Sitzung des Plenums am 21. Juni 2012.

3.1 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2012	Beratung über die Möglichkeit einer Forderung von Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zu den Gliniden
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2012	erste Beratung über die Anforderungen an Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V
AG Nutzenbewertung	2. März 2012	Beratung über die Anforderungen an Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V für die Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2012	Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs zur Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V
Plenum	21. Juni 2012	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V

Berlin, den 21. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess