



**über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach
§ 92 Abs. 2a SGB V:**

Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid)

Vom 23. Januar 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
B. Bewertungsverfahren	3
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens und der Benehmensherstellung mit AkdÄ und BfArM.....	5
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (einschließlich Dokumentation der Benehmensherstellung mit AkdÄ und BfArM in den Tragenden Gründen).....	8
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	8
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)	53
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	56
2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	56
2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	56
3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich).....	57
4. Protokoll der mündlichen Anhörung.....	81

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

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.

Der G-BA hatte mit Beschluss vom 17. Juni 2010 auf der Grundlage der bis zum 31. Dezember 2010 geltenden Fassung des § 92 Abs. 1 S.1 Teilsatz 4 SGB V 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 der Glinide sieht der G-BA deshalb vor, ergänzende versorgungsrelevante Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V für die Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid zu fordern.

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden Studienkonzepte zur Benehmensherstellung über die inhaltlichen Anforderungen an die Durchführung von versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide vorgelegt. Nach der Benehmensherstellung wurde ein Stellungsverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V durchgeführt.

Zusammenfassend handelt es 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 5 ½ Jahre bzw. 66 Monate vorgesehen, wobei eine mittlere Beobachtungsdauer von 36 Monaten gewährleistet sein muss.

Innerhalb der in den Anforderungen festgelegten Frist ist ein Studienbericht nach ICH E3 vorzulegen (vgl. 4. Kap. § 13 Abs.1 S.2 und 3 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).

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens und der Benehmensherstellung mit AkdÄ und BfArM

Mit Schreiben vom 25. Juli 2012 wurden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Studienkonzepte zur Benehmensherstellung über die inhaltlichen Anforderungen an die Durchführung von versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide zugeleitet (siehe Dokumentation der Benehmensherstellung mit der AkdÄ und dem BfArM in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V).

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:

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)	Uwierstraße 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
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deut-	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Organisation	Straße	Ort
schen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer		

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 31.01.2013 B1)



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 11. Dezember 2012

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. Dezember 2012 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Absatz 2a SGB V zur

Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid)

einzuleiten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss kann 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. § 92 Absatz 3a SGB V gilt entsprechend.

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 der beabsichtigten Forderung Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 29. Januar 2013 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 diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

28. Februar 2013

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
E-Mail: nutzenbewertung@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.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (einschließlich Dokumentation der Benehmensherstellung mit AkdÄ und BfArM in den Tragenden Gründen)

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Birgit Hein
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275638210

Telefax:
030 275638205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn

Datum:
29. Januar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

Stellungnahmeverfahren zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 11. Dezember 2012 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur

Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid)

einzuleiten.

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

28. Februar 2013

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

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

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 sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
nutzenbewertung@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

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 beigegefügte 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.

Muster	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:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<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

Stellungnahmeverfahren zum Thema „Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid)“

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 Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid)

Vom 11. Dezember 2012

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Dezember 2012 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) beschlossen.

- I. Der Gemeinsame Bundesausschuss fordert gemäß § 92 Abs. 2a Satz 1 SGB V i.V.m. Kap. 4 § 13 Abs. 1 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) von den pharmazeutischen Unternehmern, die Inhaber einer Zulassung für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Repaglinid oder Nateglinid (Glinide) sind oder die Arzneimittel mit diesen Wirkstoffen in Verkehr bringen, zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide Studien nach Maßgabe der unter den Nummern 1. und 2. festgelegten Anforderungen durchzuführen:

1. Wirkstoff Repaglinid

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

	<p>Behandlungssituation,</p> <ul style="list-style-type: none"> - wenigstens als Nichtunterlegenheitsstudie - bei Nachweis einer Nichtunterlegenheit <p>Testung auf Unterschied - aber auch eine Überlegenheitsstudie ist möglich.</p>
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>Sofern eine Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie notwendig ist, muss diese in den Behandlungsgruppen identisch sein.</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>Eine Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten muss gewährleistet sein.</p> <p>Gegebenenfalls kann eine Nachbeobachtung erfolgen.</p>
Endpunkte	<p>Primärer Endpunkt: Kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkten (nicht fatal, symptomatisch), Schlaganfällen (nicht fatal, ischämisch) und kardiovaskulärer Mortalität</p> <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkte (nicht fatal, symptomatisch) - Schlaganfälle (nicht fatal, ischämisch)

	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiovaskuläre Mortalität - Gesamtmortalität - Weitere Endpunkte zu makrovaskulären Folgekomplikationen - Mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie Nephropathie und Retinopathie (Verwendung validierter Messinstrumente) - Hypoglykämien (vgl. Definitionen von Hypoglykämien in "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus" der EMA, CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 14.05.2012) - Lebensqualität (validierte Fragebögen, keine Therapiezufriedenheitsfragebögen)
--	---

2. 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 und Vergleichsbehandlung	Intervention: Nateglinid plus Metformin, Anwendung entsprechend den

	<p>Anforderungen der Zulassung.</p> <p>Vergleichsbehandlung: Sulfonylharnstoffe plus Metformin</p> <p>Sofern eine Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie notwendig ist, muss diese in den Behandlungsgruppen identisch sein.</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>Eine Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten muss gewährleistet sein.</p> <p>Gegebenenfalls kann eine Nachbeobachtung erfolgen.</p>
Endpunkte	<p>Primärer Endpunkte:</p> <p>Kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkten (nicht fatal, symptomatisch), Schlaganfällen (nicht fatal, ischämisch) und kardiovaskulärer Mortalität</p> <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkte (nicht fatal, symptomatisch) - Schlaganfälle (nicht fatal, ischämisch) - Kardiovaskuläre Mortalität - Gesamtmortalität - Weitere Endpunkte zu makrovaskulären Folgekomplikationen - Mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie Nephropathie und Retinopathie (Verwendung validierter Messinstrumente) - Hypoglykämien (vgl. Definitionen von Hypoglykämien in "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus" der EMA, CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 vom 14.05.2012) - Lebensqualität (validierte Fragebögen, keine Therapiezufriedenheitsfragebögen)

- II. Werden die Studien nicht oder nicht rechtzeitig nach Maßgabe der unter Nummer 1. und 2. festgelegten Anforderungen vorgelegt, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit ausschließen (Kap. 4 § 13 Abs.4 Satz 2 VerfO). Entsprechendes gilt, wenn der pharmazeutische Unternehmer nicht innerhalb eines Jahres nach Beschlussfassung nachweisen kann, dass er mit der Studie begonnen hat (Kap. 4 § 13 Abs.4 Satz 3 VerfO).
- III. Der Beschluss tritt nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger mit Wirkung vom (TT.MM.JJJJ – Tag der Beschlussfassung) in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

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 Benehmenserstellung 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 (Benehmenserstellung)
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)	Udierstraße 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**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 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 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.

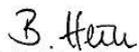
Bitte richten Sie Ihre Stellungnahme bis zum 27. August 2012 in elektronischer Form an folgende Adresse: nutzenbewertung@g-ba.de.

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 · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

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:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Birgit Hein
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 276838210

Telefax:
030 276838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn

Datum:
25. Juli 2012

Benennungsherstellung 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.

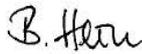
Bitte richten Sie Ihre Stellungnahme bis zum 27. August 2012 in elektronischer Form an folgende Adresse: nutzenbewertung@g-ba.de.

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 · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

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	<p>und</p> <p>Intervention: Nateglinid plus Metformin, Anwendung entsprechend den Anforderungen der Zulassung.</p> <p>Vergleichsbehandlung: Sulfonylharnstoffe plus Metformin</p>
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	<p>Intervention: Repaglinid, Anwendung entsprechend den Anforderungen der Zulassung.</p> <p>Vergleichsbehandlung: Sulfonylharnstoffe,</p> <p>stratifiziert randomisiert nach Metformin-Vorbehandlung mit gemeinsamer Auswertung.</p>
Vergleichsbehandlung		
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		<p>primäre Endpunkte:</p> <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**

[1381 A]

Vom 20. Oktober 2011

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 therapierelevant 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 therapierelevant 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 therapierelevanter 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 Paul Ehrlich-Institut Gelegenheit, zu den inhaltlichen Anforderungen an die versorgungsrelevanten Studien Stellung zu nehmen (Benehmenserstellung). ²Die Frist für die Abgabe einer Stellungnahme soll vier Wochen nicht überschreiten. ³1. Kapitel § 10 VerfO gilt entsprechend.

(3) ¹Nach der Benehmenserstellung 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 vergleichenden 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:

„Der 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 kopierschutzfähig 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:

„Der 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 kopierschutzfähig 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-“ 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 angemessenen 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 zu letzt verfügbaren Jahresdaten nach §34 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 Verordnungsrelevanz der einzelnen Wirkstärkenkombinationen.
- vVG Wirkstoff = \emptyset 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.

$APF = \emptyset$ 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 APFr-Wirkstoffkombination

$APF = APFr$ 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#_#JJJJ#.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#_#JJJJ#.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
H e s s

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

1

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> <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>
----------------------	---	--

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>

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 	<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>

6

23

39

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 Behemmensherstellung 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: Behemmensherstellung 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 klargelegt 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).

- Langzeitsstudien 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

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 18. Oktober 2013 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/ Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

Danach war der Berufsverband niedergelassener Diabetologen in Bayern (BNBD) nicht einzuladen, da er nicht zum Kreis der Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V gehört.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V

Per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 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:
hr/uh

Datum:
18. Oktober 2013

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur

Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid)

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 05. November 2013
um 11:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

An der Anhörung können höchstens zwei Sachverständige der nach § 92 Abs. 3a SGB V Stellungnahmeberechtigten teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **29. Oktober 2013** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Birgit Hein
Referentin

Anlagen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	20. Februar 2013
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	28. Februar 2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	28. Februar 2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	28. Februar 2013
<i>nach Fristenende eingegangen:</i> Berufsverband niedergelassener Diabetologen in Bayern (BNBD)	22. März 2013

2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer/innen
Novartis Pharma GmbH	Frau Nannette Baltes Herr Dr. Markus Dworak
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Herr Dr. Matthias Wilken Frau Christine Lietz
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Herr Dr. Markus Frick Frau Dr. Andrej Rasch

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1. Einwand:

Studiendauer

Aufgrund der Erfahrungen aus den bisherigen Studien zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit oralen Antidiabetika und den Endpunkten ist die vorgeschlagene Frist von 3½ Jahren und die sich daraus ergebene Studiendauer zu kurz.

Bewertung:

Der G-BA kommt diesem Einwand nach und legt eine Studiendauer von 5 ½ Jahren mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 36 Monaten fest.

Stellungnahme des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie

2. Einwand:

Unangemessene Anforderungen

Der G-BA fordert in seinem Beschlussentwurf umfangreiche Studien in Form von RCTs mit patientenrelevanten Endpunkten, die von den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen signifikante Investitionen in Millionenhöhe erfordern würden. Dies betrifft in Bezug auf den Wirkstoff Nateglinid einen generischen Markt, der darüber hinaus mit Rabattverträgen belegt ist. Nach dem BPI vorliegenden Zahlen beliefen sich die Umsätze für Repaglinid im Jahr 2012 auf rd. 18 Mio. € auf ApU-Basis, die angesprochenen Rabattverträge sind zusätzlich zu berücksichtigen. Für Nateglinid belief sich der Umsatz im Jahr 2012 auf rd. 1,8 Mio. €, wobei auf den Originator 1,4 Mio. entfielen, der Rest verteilt sich auf verschiedene Importeure.

Entsprechend der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 2a SGB V darf der G-BA keine unangemessenen Anforderungen an die Studien stellen. Nach Auffassung des Verbandes kann sich die Angemessenheitsforderung nicht nur darauf beziehen, ob die Studien praktisch durchführbar und rechtlich zulässig sind. Vielmehr ist es für die Beurteilung der Angemessenheit erforderlich, dass der G-BA bei der Festlegung der Anforderungen an eine versorgungsrelevante Studie nach § 92 Abs. 2a SGB V eine Abschätzung dahingehend durchführt, wie sich die Kosten für die Durchführung einer klinischen Studie, die sich aus der zu berücksichtigenden Fragestellung, der zu untersuchenden Studienpopulation, dem Studiendesign und der vorgegebenen Studiendauer auch im Hinblick auf die zu betrachtenden Endpunkte ergeben, im Verhältnis zu den Umsätzen der pU mit den betreffenden Arzneimitteln verhalten - ob es also unternehmerisch überhaupt zu rechtfertigen ist, die verlangten Studien durchzuführen.

Bleibt dieser Aspekt unberücksichtigt, könnte der G-BA bereits durch die Festlegung des Anforderungskatalogs beeinflussen, ob diese Studien durchgeführt werden oder nicht und damit den Ausschluss des Arzneimittels von der Verordnungsfähigkeit befördern. Denn ein Unternehmen muss den Aufwand für die Durchführung von klinischen Studien auch wirt-

schaftlich rechtfertigen können. Nicht alles, was praktisch durchführbar und rechtlich zulässig ist, kann unternehmerisch dargestellt werden. Da keine öffentlich-rechtliche Beteiligung an der Finanzierung der Versorgungsstudien vorgesehen ist, müssen diese Grenzen des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns berücksichtigt werden.

Bei der Festlegung des Studiendesigns sollte der G-BA auch das für die Zulassung benötigte Studienprogramm berücksichtigen. Das Studienprogramm für die Zulassung ermöglicht im Falle einer zentralen Zulassung den Marktzugang in der gesamten EU. Sollte der G-BA für den Erhalt der Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels in einem einzelnen Mitgliedstaat wie Deutschland ein Studienprogramm fordern, dass hinsichtlich der Kosten mit dem Programm für die Zulassungsstudien vergleichbar ist oder gar darüber hinaus geht, so wäre diese Forderung aus Sicht des Verbandes insbesondere mit Blick auf die sich aus Kap. 4 Abs. 4 Satz 2 und 3 der VerfO ergebenden Konsequenzen unverhältnismäßig.

Vor diesem Hintergrund ist es - ungeachtet der Möglichkeit, die geforderten Studien für Nateglinid von den Unternehmen gemeinsam durchführen zu lassen - fraglich, ob die betroffenen Unternehmen in die vom G-BA geforderten Studien investieren werden. Denn selbst wenn die Studien eine Nichtunterlegenheit gegenüber Sulfonylharnstoff belegen würden, bliebe dem G-BA bei einem belegten vergleichbaren therapeutischem Nutzen der Glinide im Vergleich zu Sulfonylharnstoff noch immer die Möglichkeit, die Glinide wegen Unwirtschaftlichkeit gem. § 92 Abs. 1 S. 1, 4. HS SGB V auszuschließen. Daher ist klärungsbedürftig, welches Ziel der G-BA mit der Forderung der Zweckmäßigkeitsstudien für die Glinide tatsächlich verfolgt. Wenn nämlich nur eine auf Überlegenheit angelegte Studie faktisch Schutz davor bietet, nach dem Beleg der Zweckmäßigkeit wegen Unwirtschaftlichkeit von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen zu werden, so resultieren daraus erhöhte Anforderungen an Studiendesign und Studienpopulation, die das Studienprogramm erneut verteuern können.

Bewertung:

Wenn wie im vorliegenden Fall keine hinreichenden Daten zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels vorhanden sind, kann der G-BA ergänzende versorgungsrelevante Studien zum Ausmaß des therapeutischen Nutzens fordern.

Maßgeblich für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen zu berücksichtigen.

Vor diesem Hintergrund sind die vorliegenden Anforderungen nicht unverhältnismäßig. Es handelt sich um ein Studiendesign für direkt vergleichende, versorgungsrelevante Studien zur Untersuchungen patientenrelevanter Endpunkte.

Ungeachtet dessen lässt sich die Forderung des Stellungnehmers, der G-BA dürfe keine unangemessenen Anforderungen an versorgungsrelevante Studien stellen und müsse in eine solche Angemessenheitsprüfung auch Erwägungen hinsichtlich der aus der Durchführung einer Studie resultierenden finanziellen Belastungen des pharmazeutischen Unternehmers einstellen, weder mit dem Wortlaut noch mit dem Sinn und Zweck der gesetzlichen Regelungen in § 92 Abs.2a SGB V in Einklang bringen.

Dass der G-BA verpflichtet wäre, bei der Festlegung der inhaltlichen Anforderungen an die Durchführung von versorgungsrelevanten Studien auch Fragen zur Finanzierbarkeit einer solchen Studie zu berücksichtigen, im Kern also die Formulierung von für die Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels relevanten Untersuchungszielgrößen und anderen Stu-

dienbedingungen gegen finanzielle Belange des pharmazeutischen Unternehmers abzuwägen und ggf. zugunsten des pharmazeutischen Unternehmers darauf zu verzichten, findet nicht nur keine Stütze im Gesetz, sondern erweist sich bei näherer Betrachtung auch als sachfremde mit höherrangigem Recht nicht in Einklang stehende Erwägung.

Dies ergibt sich zum Einen daraus, dass die Regelungen in § 92 Abs. 2a SGB V an keiner Stelle in Form eines gesetzlichen Tatbestandsbestandsmerkmals einen Anhalt für die Durchführung der vom Stellungnehmer geforderten Angemessenheitsprüfung bieten, etwa in dem Sinne, dass der G-BA bei der Festlegung der inhaltlichen Anforderungen an eine versorgungsrelevante Studie auch die Angemessenheit dieser Festlegung unter Berücksichtigung des daraus resultierenden Finanzierungsaufwands durch den pharmazeutischen Unternehmer zu berücksichtigen habe.

Die Berücksichtigung solcher Erwägungen ist auch nicht unter dem Gesichtspunkt gerechtfertigt, dass das SGB V keine öffentlich-rechtliche Beteiligung an der Finanzierung von Versorgungsstudien für zugelassene Fertigarzneimittel kennt. Denn mit der Zulassung eines Fertigarzneimittels erhält der pharmazeutische Unternehmer grundsätzlich eine unmittelbare Vermarktungsmöglichkeit seines Arzneimittels in der GKV-Versorgung, im ersten Jahr nach der Marktzulassung und Inverkehrbringens sogar zu dem von ihm selbst festgelegten Abgabepreis. Dies ermöglicht es ihm, den finanziellen Aufwand sowohl für Forschungs- und Entwicklungskosten als auch für Studien in der Nachzulassungsphase über die Generierung von Umsätzen aus der Verordnung seines Arzneimittels zu Lasten der GKV langfristig mit hoher Planungssicherheit auszugleichen.

Wenn der Gesetzgeber in Kenntnis dieser Umstände die Finanzierbarkeit von Versorgungsstudien als entscheidungsrelevantes Abwägungskriterium bei der inhaltlichen Ausgestaltung solcher Untersuchungen für erforderlich gehalten hätte, hätte es nahe gelegen, dass er bei der Schaffung des § 92 Abs.2a SGB V die von den Stellungnehmern geforderte Angemessenheitsprüfung zusätzlich tatbestandlich verankert. Im Gegenteil aber hat der Gesetzgeber das Regelungsprogramm für die Bestimmung der inhaltlichen Anforderungen an versorgungsrelevante Studien ausschließlich an medizinisch-fachlichen Gesichtspunkten ausgerichtet. Das kommt in dem Wortlaut des § 92 Abs.2a SGB V dadurch zum Ausdruck, dass die Forderung einer ergänzenden versorgungsrelevanten Studie im Benehmen mit der AkdÄ und der jeweils zuständigen Zulassungsbehörde stattfinden soll. Damit korrelieren die in der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs.2a SGB V enthaltenen Hinweise, dass der „Nachweis der Unzweckmäßigkeit [...] mit hoher Sicherheit erbracht sein [muss]. Für den Nachweis gelten die in § 35 Absatz 1b Satz 4 und 5 SGB V genannten Anforderungen entsprechend. Bei unsicherer Datenlage ist ein Verordnungs Ausschluss nicht verhältnismäßig“ (BT-Drucks. 17/3698, S. 52). Nach § 35 Abs. 1b S. 4 und 5 SGB V erfolgt der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen. Daraus wird deutlich, dass es gerade dem Sinn und Zweck des Nachweises der Unzweckmäßigkeit entspricht, die inhaltlichen Anforderungen an eine versorgungsrelevante Studie so auszugestalten, dass sie am Maßstab der evidenzbasierten Medizin den bestmöglichen Qualitätsanforderungen entspricht. Denn nur solche Studien bieten am ehesten die Gewähr dafür, dass die Bewertung der Zweckmäßigkeit auf der Grundlage einer wissenschaftlich einwandfrei durchgeführten Untersuchung stattfindet, die an aussagekräftigen patientenrelevanten Endpunkten ausgerichtet ist und so ausgestaltet ist, dass sie eine hohe Ergebnissicherheit gewährleistet,

mithin dem gesetzgeberischen Grundanliegen genügt, den Nachweis der Unzweckmäßigkeit mit hoher Sicherheit führen zu können. Im Lichte dieser Betrachtung lässt sich eine Absenkung der fachlich-inhaltlichen Anforderungen an eine versorgungsrelevante Studie aus rein finanziellen Erwägungen des pharmazeutischen Unternehmers nicht mit dem Sinn und Zweck der Regelungen in §92 Abs. 2a SGB V in Einklang bringen und erweist sich damit als sachfremd. Sie steht der vom Gesetzgeber aus Gründen der Verhältnismäßigkeit (vgl. hierzu BT-Drucks. 17/3698, S.52) für erforderlich gehaltenen hohen Qualitätsanforderungen an eine versorgungsrelevante Studie zum Nachweis der Unzweckmäßigkeit vielmehr diametral entgegen.

Für die Glinide liegen zu den patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität, diabetische Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine relevanten Studien vor. Es sind ausschließlich Kurzzeitstudien vorhanden.

Keine der bisher vorliegenden Studien ist darauf ausgelegt, einen Nutzen der Glinide hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse nachzuweisen oder das Schadenspotenzial hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken zu untersuchen.

In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass die Markteinführung der Glinide bereits im Jahre 1998 (Repaglinid) bzw. 2001 (Nateglinid) war, mithin auch nach 12 bzw. 15 Jahren keine ausreichende Datenlage vorhanden ist.

Nicht die Abschätzung der Kosten ist das Entscheidungskriterium für die Forderung versorgungsrelevanter Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V, sondern eine nicht hinreichende Datenlage zur Beurteilung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels.

3. Einwand:

Marktveränderungen während der Dauer der Studien

Der BPI hält es für erforderlich, dass auch die Konsequenzen im Marktumfeld der Glinide für die Zeit der vorgegebenen Studiendauer berücksichtigt werden. Hier ist bspw. von Bedeutung, ob sich hinsichtlich der Schutzfristen für Nateglinid im Beobachtungszeitraum Veränderungen ergeben werden. Sollte bspw. der Patentschutz in naher Zukunft ablaufen und der generische Wettbewerb einsetzen, wäre es nachvollziehbar, wenn das Interesse des Originators an der Durchführung der verlangten Studie sinkt, da er erhebliche Marktanteile verlieren würde. Außerdem würden in diesem Fall - sollte der Originator die Studien durchgeführt haben – die generischen pU von den Ergebnissen ebenfalls profitieren - ohne eigene Kostenbelastung.

Bewertung:

Die genannten Aspekte sind keine Entscheidungskriterien für den G-BA hinsichtlich der Forderung ergänzender versorgungsrelevanter Studien (siehe auch Bewertung Einwand 2)

4. Einwand:

Durchführung der Studien durch mehrere pharmazeutische Unternehmen

Insgesamt bleibt die Frage offen, wie die verlangten Studien durchgeführt werden sollen, wenn sich die einzelnen Unternehmen nicht auf eine gemeinsame Studie einigen können

oder bestimmte pU gar keine Studie durchführen wollen. Da die Bewertung der Zweckmäßigkeit nicht arzneimittelbezogen, sondern auf Wirkstoffebene erfolgt, würden - obwohl ggf. nur einzelne pU die Studienkosten tragen – im besten Fall alle pU von den Ergebnissen profitieren. Es ist weiterhin fraglich, ob die Ethik-Kommissionen zustimmen würden, wenn verschiedene pU zu ein und derselben, vom G-BA vorgegebenen Fragestellung identische Studien durchführen wollten.

Bewertung:

Die konkrete Studiendurchführung liegt in der Entscheidung der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen.

5. Einwand:

Auswirkungen auf die Zulassung

Die Ergebnisse der verlangten Wirksamkeitsstudien können direkte Auswirkungen auf die (europäische) Zulassung und damit auf die Verkehrsfähigkeit der Arzneimittel ggf. in ganz Europa haben. Dem G-BA wurde mit der Einfügung des § 92 Abs. 2a SGB V ein Instrument an die Hand gegeben, das sogar international Auswirkungen auf den Zulassungsbereich haben kann und damit einen Regelungsbereich tangiert, der sonst nicht in der Entscheidungskompetenz des G-BA steht. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass mit dem Zweiten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012 die Aufgabengebiete der Zulassungsbehörden erheblich erweitert wurden. So können die Zulassungsbehörden mit und insbesondere auch nach Erteilung der Zulassung u.a. Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES) beauftragen (§ 28 Abs. 3b Nr. 3 AMG).

Bewertung:

Nach § 63d Arzneimittelgesetz übermittelt der Inhaber der Zulassung regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte, die unter anderem Zusammenfassungen von Daten enthalten, die für die Beurteilung des Nutzens und der Risiken eines Arzneimittels von Interesse sind, einschließlich der Ergebnisse aller Prüfungen, die Auswirkungen auf die Zulassung haben können.

Folglich kann grundsätzlich jede Studie, die nach der Zulassung eines Arzneimittels durchgeführt wird, Auswirkungen auf diese haben und zu einer erneuten Bewertung eines Arzneimittels durch die Zulassungsbehörde führen. Dies ist unabhängig davon, ob eine Studie aufgrund einer Auflage der Zulassungsbehörde durchgeführt wurde oder nicht.

6. Einwand:

Verordnungsausschlüsse dürfen Zulassung nicht widersprechen

In seiner Stellungnahme führt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte aus, 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 des Diabetes-bedingten mikrovaskulären Folgeerkrankun-

gen zu erwarten ist, was [nach Feststellung des BfArM] durch die Glibenclamid-Ergebnisse der UKPDS-Studie unterstrichen wird.“

Gemäß § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V dürfen Verordnungseinschränkungen oder –ausschlüsse den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen. Der BfArM hält es vor diesem Hintergrund für bedenklich mit Blick auf Kap. 4 Abs. 4 Satz 2 und 3 der VerfO einen Ausschluss wegen Unzweckmäßigkeit grundsätzlich auch dann vorzunehmen, wenn seitens des pU die geforderten versorgungsrelevanten Studien nicht durchgeführt werden bzw. ein Jahr nach dem Beschluss des G-BA mit der Durchführung dieser Studien nicht begonnen worden ist.

Denn in dieser Fallkonstellation würden keine ergänzenden Daten zur Bewertung der Glinide vorliegen. Damit wären die einzig maßgeblichen Daten die von der Zulassungsbehörde bewerteten Studien, auf deren Basis das BfArM zu der oben wiedergegebenen Feststellung gekommen ist. Sollte sich der G-BA auf Basis dieser von der Zulassungsbehörde bereits bewerteten Daten und lediglich mit Blick auf nicht vorgelegte ergänzende Studien einen Ausschluss wegen Unzweckmäßigkeit beschließen, wäre aus Sicht des Verbandes ein klarer Konflikt zur Feststellung der Zulassungsbehörde gegeben, die der Gesetzgeber in § 92 Abs. 2 letzter Satz SGB V ausschließen wollte. Denn ein Ausschluss wegen Unzweckmäßigkeit kann gem. § 12 Abs. 1 VerfO nur dann beschlossen werden, wenn nachgewiesen wäre, dass die Glinide einen therapierelevant geringeren Nutzen haben. Davon kann entsprechend der Feststellungen des BfArM nicht ausgegangen werden, weswegen es zweifelhaft ist, ob überhaupt ausreichend Anhaltspunkte bestehen, eine Nichtunterlegenheit/Überlegenheit der Glinide im Verhältnis zu den Sulfonylharnstoffen zu prüfen.

Bewertung:

Nach § 92 Abs.1 S.1 Teilsatz 4 SGB V kann der G-BA das Arzneimittel, zu dessen Bewertung der Zweckmäßigkeit er die Durchführung einer versorgungsrelevanten Studie fordert, abweichend von Absatz 1 Satz 1 von der Verordnungsfähigkeit ausschließen, wenn die Studie nicht oder nicht rechtzeitig vorgelegt wird. Die Wendung „abweichend von Absatz 1 Satz 1“ bewirkt in diesem Zusammenhang, dass bei Nichtbefolgung der Forderung die in § 92 Abs.1 Satz 1 Teilsatz 4 SGB V geregelte Beweislastumkehr zum Nachweis der Unzweckmäßigkeit des Arzneimittels nicht mehr gilt. Damit ist inzident auch die dieser Regelung zugrunde liegende Vermutungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung aufgehoben, dass mit dem im Zulassungsverfahren zu erbringenden Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zugleich der Nutzen des Arzneimittels im Sinne des SGB V als nachgewiesen gelte. Ausgehend hiervon kann der G-BA dann auf der Grundlage der in § 92 Abs.1 S.1 Teilsatz 3 SGB V geregelten tatbestandlichen Voraussetzungen einen Verordnungs Ausschluss beschließen. Dies schließt auch die Möglichkeit ein, die Glinide aufgrund eines nicht nachgewiesenen Nutzens von der Versorgung auszuschließen.

Im Lichte dieser Betrachtung stünde ein auf den fehlenden Nutznachweis gestützter Verordnungs Ausschluss der Glinide auch nicht in Widerspruch zu den Feststellungen der Zulassungsbehörde. Diese Beurteilung findet ihre Bestätigung in einer jüngeren Entscheidung des BSG vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R. In dieser Entscheidung setzt sich das BSG im Rahmen der Beurteilung des Verordnungs Ausschlusses eines Arzneimittels unter dem Gesichtspunkt der Zweckmäßigkeit unter Berücksichtigung der zum 01.01.2011 in Kraft getretenen Änderungen des § 92 Abs.1 Satz 1 SGB V mit der Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens bzw. der Zweckmäßigkeit des Arzneimittels auseinander und stellt hierzu Folgendes fest:

„Die Zulassung nach dem AMG und die Prüfung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln folgen unterschiedlichen Vorgaben. Ein zugelassenes Arzneimittel kann nicht-verordnungsfähig sein bzw. für nicht-verordnungsfähig erklärt werden (vgl hierzu die zahlreichen Einzelregelungen in § 34 SGB V; zur Wirksamkeit vgl zB BSGE 102, 30 = SozR 4-2500 § 34 Nr 4, RdNr 19 ff und im Gesamtkontext ebenso BSGE 95, 132 RdNr 13 ff = SozR 4-2500 § 31 Nr 3 RdNr 20 ff und BSG SozR 4-2500 § 106 Nr 21 RdNr 19 iVm 22 ff). Die AMG-Zulassung eines Arzneimittels ist zwar eine notwendige Voraussetzung für dessen Verordnungsfähigkeit, bedeutet aber nicht schon, dass es auch ordnungsfähig sein müsste. Die Verordnungsfähigkeit im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung hängt vielmehr noch von weiteren Voraussetzungen ab, wie eben z.B. davon, dass das Arzneimittel den Anforderungen des § 92 Abs. 1 Satz 1 Teilsatz 3 und 4 SGB V entspricht.“ (diese Sichtweise bestätigend: Hauck, in: GesR Heft 2/2011, S.71: „§ 92 Abs. 2 S.12 SGB V n.F. regelt ausdrücklich, dass Verordnungseinschränkungen oder –ausschlüsse eines Arzneimittels wegen Unzweckmäßigkeit nach § 92 Abs.1 S.1 SGB V den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen dürfen. Was das BSG hierzu entschieden hat, gilt mithin weiterhin.“ unter Bezugnahme auf das Grundsatzurteil des BSG v. 27.9.2005 – B 1 KR 6/04 R in Fußnote 29, in dem unter Rn. 22 Folgendes ausgeführt wird:

„Umgekehrt begründet eine allein die Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels betreffende arzneimittelrechtliche Entscheidung im Leistungsrecht der gesetzlichen Krankenversicherung keinen Anspruch auf Versorgung mit diesem Arzneimittel (...). Denn eine rechtsgebietsübergreifende Bindung in dem Sinne, dass all dasjenige, was arzneimittelrechtlich zulässig ist, zwingend auch zur krankenversicherungsrechtlichen Leistungspflicht der Krankenkassen führen müsste, ist gesetzlich nicht angeordnet worden. Auch die bisher vom BSG angenommene Bindungswirkung von Entscheidungen auf Grund des Arzneimittelrechts bezieht sich allein auf die arzneimittelrechtliche Beurteilung der Rechtslage. Ausgeschlossen ist es demgegenüber nicht, sondern - wie sogleich unter c) näher darzulegen ist -, prägend und typisch, dass das Krankenversicherungsrecht zusätzliche, über das Arzneimittelrecht hinausgehende Anspruchsvoraussetzungen für die Pflicht zur Leistungsgewährung aufstellt. Die arzneimittelrechtliche Zulässigkeit einer Arzneimittelanwendung stellt in diesem Sinne für die gesetzliche Krankenversicherung immer nur ein "Mindestsicherheits- und Qualitätserfordernis" dar und ist nur "negativ vorgreiflich", weil eine erforderliche, aber nicht vorhandene Zulassung auch die Verordnungsfähigkeit stets ausschließt (...). Selbst in dem von der Revision angeführten Edelfosin-Urteil spricht der Senat nur davon, dass Entscheidungen nach dem AMG auch im Rahmen des SGB V "zu berücksichtigen" sind (SozR 3-2500 § 31 Nr 3 S 11), während sich daraus eine umfassende Bindung für das Krankenversicherungsrecht nicht herleiten lässt.“ (BSG, Urteil vom 27.09.2005, B 1 KR 6/04 R, Rn.22)

Ausgehend hiervon bedeutet die Feststellung eines positiven Nutzen-Schaden-Verhältnisses der Glinide durch die Zulassungsbehörde aufgrund einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung nicht, dass damit auch ein Nachweis der Zweckmäßigkeit der Glinide auf Basis direkt vergleichender Studien mit Untersuchung patientenrelevanter Endpunkte erbracht ist. Wie bereits ausgeführt, liegen für die Glinide zu patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität, diabetische Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine relevanten Studien vor. Es sind ausschließlich Kurzzeitstudien vorhanden.

Keine der bisher vorliegenden Studien ist darauf ausgelegt, einen Nutzen der Glinide hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse nachzuweisen oder das Schadenspotenzial hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken zu untersuchen.

7. Einwand:

Zweckmäßigkeit von Sulfonylharnstoffen

Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass der Stellungnahme des BfArM zu entnehmen ist, dass neben den Gliniden auch für die Sulfonylharnstoffe (ausgenommen Glibenclamid) keine Langzeitstudien zur möglichen Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte vorliegen. Nach der Lesart des G-BA wäre es folgerichtig, die Zweckmäßigkeit von Sulfonylharnstoffen daher ebenfalls zu prüfen. Sollten die vorgegebenen Studien durchgeführt werden, würden zwar auch Aussagen hinsichtlich der Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte in Bezug auf die Sulfonylharnstoffe erhalten werden. Jedoch stellt sich die Frage, warum die Verbesserung des Kenntnisstands in Bezug auf diese Produktgruppe durch die pU der Glinide zu finanzieren ist.

Sollten die vom G-BA verlangten Studien hingegen nicht durchgeführt werden und sollte der G-BA mit Verweis auf Kap. 4 Abs. 4 Satz 2 und 3 der VerfO einen Ausschluss wegen Unzweckmäßigkeit für die Glinide vorantreiben, wäre es aus Sicht des BPI nur schwer zu begründen, warum die Sulfonylharnstoffe (ggf. mit Ausnahme des Glibenclamids) nicht ebenfalls wegen Unzweckmäßigkeit auszuschließen wären, da für diese die Studienlage dann im Ergebnis und im Verhältnis zu den Gliniden nicht besser wäre. In dieser Fallkonstellation wäre keine gesicherte Aussage hinsichtlich der Überlegenheit der Sulfonylharnstoffe möglich, die einen Ausschluss der Glinide gem. § 12 Abs. 1 VerfO zuließen.

Bewertung:

Sulfonylharnstoffe sind als Komparator in den Studien vorgesehen.

Darüber hinaus liegt zu Sulfonylharnstoffen im Gegensatz zu den Gliniden mit der UKPD-Studie eine Langzeitstudie vor, die eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Folgekomplikationen gezeigt hat.

Sulfonylharnstoffe sind bei den oralen Antidiabetika neben Metformin vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien.

Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

8. Einwand:

Durchführbarkeit der vom G-BA geforderten Studie

In der derzeit einzigen aktiv-kontrollierten Outcome Studie im Bereich des Diabetes mellitus Typ 2 (CAROLINA; Rosenstock et al. 2011), wird in einer angereicherten CV-Hochrisikopopulation von einer 2%-igen Eventrate ausgegangen. Um Nicht-Unterlegenheit gegenüber Glimepirid in Bezug auf einen Composit CV-Endpunkt zu zeigen (ähnlich der für Nateglinid vom G-BA geforderten Studie), werden mindestens 6000 Patienten randomisiert – hierfür müssen 700 Zentren in 45 Ländern einbezogen werden. Die Laufzeit dieser Studie ist auf 8 Jahre ausgelegt (Quelle: www.clinicaltrials.gov).

Vor diesem Hintergrund muss angenommen werden, dass in der vom G-BA geforderten „repräsentativen und für die übliche Behandlungssituation relevanten“ Studienpopulation die Eventraten noch deutlich unter 2% liegen werden. Dies würde die Patientenzahl weiter erhöhen, um entsprechende statistische Power zu gewährleisten.

Weiterhin wurde in der Sample Size Calculation der CAROLINA-Studie von einer 20% Risikoreduktion unter Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid ausgegangen. Dies wird überwiegend im deutlich unterschiedlichen Hypoglykämierisiko der beiden zu vergleichenden Substanzklassen (Gliptin versus Sulfonylharnstoff) begründet liegen. In der vom G-BA geforderten Studie sollen nun zwei Substanzen miteinander verglichen werden, die in ihrem Wirkmechanismus eng miteinander verwandt sind. Zwar wurde insbesondere in Bezug auf nächtliche Hypoglykämien unter Gliniden, als kurzwirksame Therapieform, ein im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen geringeres Risiko beschrieben – die zu erwartende Risikoreduktion dürfte aber dennoch wesentlich geringer als unter dem Einsatz eines Gliptins liegen. Auch dieser Effekt lässt die benötigte Patientenzahl für die geforderte Studie im Vergleich zur CAROLINA-Studie deutlich ansteigen bzw. verlängert die zu erwartende Laufzeit.

Auch in anderen Outcome-Studien antidiabetischer Therapien, wie z.B. die SAVOR-TIMI-53 werden Eventraten von knapp 3% in einer ebenfalls selektierten CV-Risikopopulation angenommen (Scirica et al. 2011). In dieser Placebo-kontrollierten Studie wird von einer benötigten Patientenzahl von 16.500 Patienten ausgegangen und eine Dauer von 5 Jahren angenommen.

Zusammenfassend ist demnach die Durchführung der vom G-BA geforderten Studie im Zeitraum von 3,5 Jahren inklusive der Vorlage des Studienberichtes als unrealistisch einzustufen, da der Zeitraum deutlich zu kurz ist, um Unterschiede oder Nicht-Unterlegenheit in den geforderten Endpunkten aufzeigen zu können. Unbeachtlich ist insofern die Regelung des Kap. 4 § 13 Absatz 1 Satz 2 VerfO G-BA, nach der die Frist zur Durchführung von ergänzenden Studien drei Jahre nicht überschreiten soll. Denn die Formulierung „soll“ bringt deutlich zum Ausdruck, dass es sich lediglich um eine regelhafte Fristbestimmung handelt, die aus gegebenem Anlass jederzeit überschritten werden kann.

Bewertung:

Der G-BA kommt diesem Einwand nach und legt eine Studiendauer von 5 ½ Jahren mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 36 Monaten fest.

9. Einwand:

Verringerung des Risikos für Hypoglykämien und Gewichtszunahme im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen

Maßgeblich für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens und damit der Zweckmäßigkeit ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Ein höherer Nutzen kann auch eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen sein (Kap. 4 § 12 Absatz 2 Satz 3 VerfO G-BA). Die Durchführung ergänzender versorgungsrelevanter Studie darf nur gefordert werden, soweit die vorhandenen Studienlage für die Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels nicht hinreicht (Kap. 4 § 13 VerfO G-BA). Diese Voraussetzung ist vorliegend nicht erfüllt, denn schon nach der vorhandenen Studienlage weist Nateglinid gegenüber den Sulfonylharnstoffen einen höheren Nutzen auf. So zeigt Nateglinid ein geringeres Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen. Bereits die Verringerung dieser Nebenwirkungsrisiken bedeutet einen höheren therapeutischen Nutzen gegenüber den Sulfonylharnstoffen.

Die von Nateglinid induzierte Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse ist glukosesensitiv, so dass mit sinkendem Blutzuckerspiegel das Ausmaß der Insulinfreisetzung abnimmt und somit das Hypoglykämierisiko geringer als bei Sulfonylharnstoffen ist. Letztere wirken nicht glukosesensitiv. Dieser bedarfsorientierte Ansatz des Wirkstoffs Nateglinid reduziert gegenüber den Sulfonylharnstoffen das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Die Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoffen wird häufig durch eine Mehraufnahme an Nahrung aus Angst vor Hypoglykämien unter der Therapie ausgelöst (Inzucchi 2002). In abgeschlossenen klinischen Studien wurde

- unter Placebo bei 4,1 % der Patienten
- unter Metformin-Monotherapie bei 6,9 % der Patienten
- unter Nateglinid-Monotherapie bei 10,4 % der Patienten
- unter Kombinationstherapie mit Nateglinid und Metformin bei 14,5 % der Patienten und
- unter Glibenclamid-Monotherapie bei 19,8 % der Patienten

über Symptome einer hypoglykämischen Reaktion berichtet (Fachinformation Starlix, 2009). Im Rahmen verschiedener großer Morbiditäts- und Mortalitätsstudien (ACCORD, ADVANCE, VADT) wurde bereits eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten beobachtet, die eine verstärkte Absenkung des HbA1c als Therapieziel hatten (ACCORD Study Group 2011; Zoungas et al. 2010; Duckworth et al. 2009; Akalin et al. 2009). Die Hinweise verdichten sich, dass die Sympathikusaktivierung und andere Mechanismen im Falle einer starken Blutzuckerabsenkung zu den beobachteten negativen Effekten führten – das gehäufte Auftreten von Hypoglykämien (insbesondere schweren Hypoglykämien) die positiven Effekte der strengeren Therapieführung aufheben.

Die Gewichtszunahme, die unter dem Einsatz verschiedener antidiabetischer Therapien (Insuline, Sulfonylharnstoffe) beschrieben wird, stellt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein wesentliches Problem dar, da diese eine langfristige stabile Einstellung erschwert und das Risiko für weitere kardiovaskuläre Folgeschäden weiter anhebt.

In der mündlichen Anhörung hat der Stellungnehmer ergänzend vorgebracht, dass der G-BA in seinen Beschlüssen vom 1. Oktober 2013 zu den DPP-4-Inhibitoren einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen für Sitagliptin und Saxagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der Sulfonylharnstoffkombination mit Metformin festgestellt hat. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers wäre demnach eher ein DPP-4-Inhibitor eine geeignete Vergleichstherapie für die geforderte Studie, da diese aufgrund des glukoseabhängigen Wirkmechanismus im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil, besonders einem niedrigen Hypoglykämierisiko, verbunden sei.

Bewertung:

Bei den Angaben in der Fachinformation zu Starlix® handelt es sich um eine rein deskriptive Darstellung der Häufigkeit des Auftretens symptomatischer Hypoglykämien. Aus dieser Darstellung allein kann keine Schlussfolgerung im Hinblick auf einen patientenrelevanten Zusatznutzen der Glinide gezogen werden, der anhand statistisch signifikanter und klinisch relevanter Studienergebnisse zu belegen wäre.

Nach den Ergebnissen des IQWiG-Abschlussberichtes ist die Datenlage für die gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien unzureichend. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung ergab sich für beide Glinide kein Beleg für einen Unterschied im Schadenspotenzial. Die Datenlage war allerdings unzureichend, da in den Studien keine bzw. kaum Ereignisse auftraten. Bezogen auf die nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien blieb für den Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen die Beurteilung unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung insgesamt unklar, da die Datenlage unzureichend war. Für die anderen untersuchten Behandlungsoptionen ergab sich kein Beleg für Unterschiede hinsichtlich des Auftretens nicht schwerer bestätigter Hypoglykämien. Für diese Beurteilungen lag allerdings – mit Ausnahme des Vergleichs von Repaglinid mit Metformin – jeweils nur eine Studie vor.

Auch in der alleinigen Bewertung der symptomatischen Hypoglykämien ohne Einbeziehung des HbA1c-Wertes wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Ferner ist darauf hinzuweisen, dass die mit einer Hypoglykämie-Rate von 10,4% vom Stellungnehmer zitierte Nateglinid-Monotherapie nicht der Zulassung entspricht, da Nateglinid nur in Kombination mit Metformin zugelassen ist.

Hinsichtlich des Körpergewichts zeigte sich in der Bewertung des IQWiG für die Vergleiche von Repaglinid (Monotherapie) bzw. Nateglinid (Kombinationstherapie mit Metformin) mit Sulfonylharnstoffen in den jeweiligen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gewichtsveränderungen zwischen den Behandlungsgruppen. Für Nateglinid beruhte diese Bewertung allerdings auf lediglich einer Studie.

In den beiden Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin traten in der Repaglinidgruppe lediglich marginale Gewichtsveränderungen auf, während die Patienten unter Metformingabe im Mittel 2 kg abnahmen. Der Gewichtsunterschied war in einer der beiden Studien statistisch signifikant, die zweite Studie enthielt keine Angaben zur Signifikanz. Insgesamt zeigte sich ein Hinweis auf eine stärkere Gewichtsabnahme unter Metformin. Die Relevanz des Effekts von 2 kg ist allerdings unklar.

Der Stellungnehmer legt keine direkt vergleichenden klinischen Studien vor, die zu hinsichtlich der Bewertung dieser Endpunkte zu einem anderen Ergebnis führen. Die zitierten Studien ACCORD, ADVANCE und VADT zur Untersuchung einer verstärkten Absenkung der Blutzuckerzielwerte sind zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide nicht geeignet, da ihnen eine andere Fragestellung zugrunde liegt. Es handelt sich auch nicht um eine Bewertung von Repaglinid oder Nateglinid.

Bezüglich des Einwandes, dass aufgrund des Bewertungsergebnisses der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezüglich Saxagliptin und Sitagliptin, auch in Kombination mit Metformin,

in den Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V ein DPP-4-Inhibitor als Vergleichstherapie zu wählen sei, ist festzustellen, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen nicht ausreichend ist, um die festgelegte Vergleichstherapie in den geforderten versorgungsrelevanten Studien zu ändern. Es ist im Übrigen darauf hinzuweisen, dass die Beschlüsse nach § 35a SGB V zu Saxagliptin und Sitagliptin, auch in Kombination mit Metformin, bis 2015 befristet sind, da eine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse besteht. Das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial erwies sich als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Saxagliptin und Sitagliptin, auch in Kombination mit Metformin, einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie haben.

Zu Sulfonylharnstoffen liegt mit der UKPD-Studie eine Langzeitstudie vor, die eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Folgekomplikationen gezeigt hat.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet.

10. Einwand:

Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien für eine Vielzahl von Arzneimitteln unzulässig

Nach dem Wortlaut des Gesetzes darf der G-BA vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzendes Studienmaterial lediglich „im Einzelfall...zur Bewertung ... eines Arzneimittels“ fordern. Deshalb ist es unzulässig, an eine gesamte Wirkstoffgruppe (hier: Glinide) anzuknüpfen und damit Studien für die Gesamtheit aller Arzneimittel zu fordern, die entsprechende Wirkstoffe enthalten. Hingegen adressiert die vorliegende Forderung des G-BA eine Vielzahl von Arzneimittelherstellern, die entsprechende Zulassungen innehaben. Der Anwendungsbereich des § 92 Abs. 2a SGB V ist damit überschritten.

Bewertung:

Die vom Stellungnehmer vorgenommene Auslegung lässt sich weder mit dem Wortlaut noch mit dem Sinn und Zweck des Tatbestandsmerkmals „im Einzelfall“ in Einklang bringen. Die Wendung „im Einzelfall“ ist kein Adjektiv zu dem Tatbestandsmerkmal Arzneimittel im Sinne von „ein einzelnes“ Arzneimittel, sondern beschreibt als adverbiale Bestimmung den Zustand einer konkreten Bewertungssituation nach Abschluss eines Bewertungsvorganges zur Nutzenbewertung eines Arzneimittels, die der G-BA zum Anlass nimmt, ein Verfahren zur Erhebung einer Forderung nach 5. Kap. § 13 Abs.1 Satz 1 VerfO einzuleiten. Ausgehend von dem grammatikalischen Auslegungsbefund bedeutet „im Einzelfall“, dass der G-BA „nicht pauschal, stets oder generell“ ergänzende Studien fordert, sondern aufgrund einer individuellen Beurteilung (in diesem Sinne Hauck, GesR Heft 2/2011, S.71).

11. Einwand:

Mangelnde Relevanz von Nateglinid innerhalb der GKV-Versorgung

Angesichts der geringen Versorgungsrelevanz von Nateglinid ist die Forderung nach ergänzenden Studien unverhältnismäßig.

Der Praxisalltag zeigt, dass bereits heute Glinide, insbesondere Nateglinid, eine nachgeordnete Stellung in der oralen Kombinationstherapie haben. Der seit Jahren rückläufige Marktanteil von Nateglinid zeigt, dass diese Therapie schon heute nur in ausgewählten Patienten eingesetzt wird, bei denen sich der Arzt z.B. in Abgrenzung zu den Sulfonylharnstoffen aufgrund des Hypoglykämie-Risikos für eine Therapie mit Nateglinid entscheidet. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ist die Anzahl der 2011 verordneten definierten Tagesdosen (DDD) von 0,36g Nateglinid (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation von Tagesdosen, 2012) gegenüber dem Vorjahr um 38,7% und gegenüber 2005 sogar um 73,61% gesunken. Der Verordnungsanteil von Nateglinid betrug 2011 innerhalb der Glinide 6,81% und innerhalb der oralen Antidiabetika 0,18% (Arzneiverordnungs-Report 2012). Weiterhin beliefen sich die GKV Ausgaben für Nateglinid im Jahr 2011 auf 3,005 Mio. € während sie im Vorjahr noch 5,766 Mio. € verursachten (Arzneiverordnungs-Report 2011; Arzneiverordnungs-Report 2012).

[...]

Angesichts des geringen und weiter sinkenden Marktanteils handelt es sich bei Nateglinid nicht um ein für die GKV-Versorgung relevantes Arzneimittel.

Bewertung:

Eine nachgeordnete Stellung in den Verordnungszahlen ist kein Kriterium, welches der Durchführung ergänzender versorgungsrelevanter Studien grundsätzlich entgegensteht. Das Tatbestandsmerkmal „versorgungsrelevante“ in § 92 Abs.1 S.1 SGB V ist Adjektiv zu dem Tatbestandsmerkmal „Studie“, bezieht sich somit grammatikalisch allein auf diese und bestimmt im Sinne einer generalklauselartigen Umschreibung, dass die Studie in der Regel an den für die Versorgung der Versicherten der GKV relevanten Nutzenzielgrößen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auszurichten ist. Das vom Stellungnehmer adressierte Kriterium lässt sich auch nicht dem Sinn und Zweck des Gewährleistungsauftrags des G-BA, so wie er in dem Regelungsprogramm des § 92 Abs.1 SGB V gesetzlich festgelegt ist, in Einklang bringen. Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt und verpflichtet 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 zweckmäßige, medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Ordnungsweise verbindlich festzulegen. Dieser Gewährleistungsauftrag gilt umfassend für alle zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähigen Arzneimittel. Eine Differenzierung zwischen versorgungsrelevanten Arzneimitteln und solchen, die vermeintlich nicht für die Versorgung von Versicherten von Bedeutung sind, nimmt das Gesetz nicht vor. Eine solche Differenzierung ließe sich bezogen auf die Gewährleistung einer zweckmäßigen Arzneimittelversorgung für die Versicherten der GKV schwerlich begründen.

12. Einwand:

Langzeitdaten zu Nateglinid im Rahmen der NAVIGATOR-Studie

Zur Bewertung der Sicherheit von Nateglinid im Allgemeinen und mit Hinblick auf die kardiovaskuläre Sicherheit im Besonderen lässt sich die NAVIGATOR-Studie heranziehen, welche sich insbesondere durch eine erwartete mediane Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren auszeichnet (NAVIGATOR-Study Group, 2010). In dieser Studie wurden 9518 Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz und erhöhtem kardiovaskulären Risiko in einem 2x2 faktori-

ellen Design mit Nateglinid (Starlix®) und Valsartan (Diovan®) behandelt, um zu beurteilen, ob bei diesen Patienten die Progression zum Diabetes und neue kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden können. Die Rekrutierung der Patienten für die Studie fand bereits von 2002 bis 2004 statt. Die Studiendauer wurde durch die Zahl der notwendigen Endpunkte gesteuert. Bei den primären Zielparametern wird u.a. die Frage untersucht, ob die Nateglinid-Therapie die Progression vom Prädiabetes zum Diabetes verlangsamen bzw. verhindern und das Auftreten von Ereignissen im Bereich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität reduzieren kann. Die kardiovaskulären Endpunkte umfassen z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder instabiler Angina pectoris sowie Revascularisierungen. Die Studie erlaubt, das Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse qualitativ und quantitativ zu erfassen. Eine Aussage, ob der Nutzen durch ein unverhältnismäßig hohes Auftreten unerwünschter Ereignisse wie z.B. Anzeichen einer Herzinsuffizienz, die z.T. unter der Gabe der Glitazone beobachtet werden, geschmälert werden könnte, wird damit nach Studienauswertung möglich. Insbesondere die lange Nachbeobachtungszeit zeichnet diese Studie aus- auch wenn die Patientenpopulation im Hinblick auf den voll entwickelten Diabetes mellitus Typ 2 zu Beginn dieser Studie nicht abgebildet war. Da die Grenzziehung zwischen der gestörten Glukosetoleranz und dem Diabetes mellitus Typ 2 eine rein arbiträre ist, erscheint es uns daher nicht sinnvoll, die beobachteten Ergebnisse bei der Untersuchung von Nateglinid für Patienten mit gestörter Glukosetoleranz diese für den Diabetes mellitus kategorisch auszuschließen. Es erscheint hingegen plausibel, dass die beobachteten Effekte in einem Patientenkollektiv mit höherem Risikoprofil noch deutlicher zum Tragen kommen dürften.

Als Ergebnis der Studie zeigte sich eine leichte kardiovaskuläre Risikoreduktion, die allerdings in dem gewählten Patientenkollektiv mit niedrigerem Risikoprofil keine statistische Signifikanz erreichte (HR 0.93). Eine Gewichtszunahme wurde nicht beobachtet – das Gewicht blieb nach einer leichten Gewichtsabnahme zu Beginn der Therapie über einen Zeitraum von etwa 6 Jahren stabil. 19.6 % der Patienten unter Nateglinid und 11.3 % der Patienten unter Placebo berichteten Hypoglykämien von überwiegend leichtem Verlauf (Placebo-korrigiert 8.3 %).

Bewertung:

NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. 2010; 362(16):1463-76

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie im 2x2 faktoriellen Design. Folgende vier Therapiekombinationen werden eingesetzt: Nateglinid und Valsartan, Nateglinid und Valsartan-Placebo, Nateglinid-Placebo und Valsartan sowie Nateglinid-Placebo und Valsartan-Placebo. In der Studie wird untersucht, inwiefern das Risiko für die Entstehung eines Typ 2-Diabetes oder für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz durch Nateglinid und Valsartan beeinflusst wird.

Die Studie wird nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet von Nateglinid durchgeführt, da die eingeschlossenen Studienteilnehmer keinen manifesten Typ 2 Diabetes aufweisen, wie auch der Stellungnehmer selbst ausführt. Sie ist daher für die Bewertung der Zweckmäßigkeit von Nateglinid nicht geeignet.

Davon unbenommen zeigen die Ergebnisse dieser Studie für Nateglinid gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz sowie auf den erweiterten Endpunkt, der zusätzlich noch eine Krankenhausaufnahme

wegen instabiler Angina pectoris und arterielle Revaskularisationen einschließt. Zudem zeigt sich keine statistisch signifikante Verringerung der Diabetesinzidenz. Dagegen steigt unter Nateglinid das Risiko für Hypoglykämien signifikant. Die Senkung postprandialer Blutzuckerspiegel (siehe folgender Einwand) hat in dieser Studie zu keinen vorteilhaften Effekten geführt.

13. Einwand:

Verringerung der postprandialen Hyperglykämie als wichtiges Therapieziel zur Senkung der Mortalität – Nachhaltigere Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Therapieformen

Nateglinid ist ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin und wirkt als orales Sekretagogum mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer. Die frühe Insulinsekretion ist ein Mechanismus für die Erhaltung des normalen Blutzuckerspiegels. Wenn Nateglinid vor der Mahlzeit eingenommen wird, stellt es die frühe bzw. erste Phase der Insulinfreisetzung wieder her, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht mehr vorhanden ist. Daraus resultiert eine Erniedrigung des Glukosespiegels nach der Mahlzeit und somit des HbA1c-Wertes. Bereits fünfzehn Minuten nach Einnahme von Nateglinid kommt es bei Typ-2-Diabetikern unter Nahrungsaufnahme zu einer insulinotropen Antwort. Dadurch wird bereits im Verlauf der Mahlzeit eine blutzuckersenkende Wirkung erzielt. Der Insulinspiegel kehrt innerhalb von 3 – 4 Stunden zum Ausgangswert zurück und verringert dabei nach der Mahlzeit die Hyperinsulinämie. Die von Nateglinid induzierte Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse ist glukosesensitiv, so dass mit sinkendem Blutzuckerspiegel das Ausmaß der Insulinfreisetzung abnimmt und somit das Hypoglykämierisiko geringer als bei Sulfonylharnstoffen ist. Letztere wirken nicht glukosesensitiv. Im Vergleich zu den einzeln verabreichten Wirkstoffen zeigte Nateglinid in der Kombination mit Metformin – welches hauptsächlich den Nüchternblutzucker beeinflusst – einen additiven Effekt auf den HbA1c-Wert (Fachinformation Starlix, Oktober 2011). Nateglinid ist aufgrund der belegten Wirksamkeit von den Zulassungsbehörden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Metformin zugelassen. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass im Gegensatz zum Nüchternblutzucker-Spiegel der Blutglukosewert zwei Stunden nach einer oralen Glukosebelastung viel stärker mit dem Risiko korreliert, an jedweder Ursache oder kardiovaskulären Ereignissen zu versterben (DECODE Study Group, 2001; Nakagami, 2004). Die Beeinflussung der postprandialen Hyperglykämie, die auch einen wesentlichen Einfluss auf den HbA1c hat, stellt daher ein wichtiges Therapieziel dar. Durch den schnellen Wirkeintritt, das Abfluten der Wirkung in den ersten 3-4 Stunden nach der Mahlzeit und die glukosesensitive Insulinausschüttung ist Nateglinid wirksam bei der gezielten Absenkung der postprandialen Glukosebelastung. Dieser Zusammenhang wurde z. B. in einer Studie genauer untersucht, in der bei 262 Patienten Nateglinid oder Gliclazid mit Metformin kombiniert wurde. Nach einem Jahr bestand bezüglich der Absenkung des HbA1c-Wertes kein Unterschied zwischen den beiden Therapien. Für Nateglinid konnte jedoch eine signifikante Reduktion der Fläche unter der Kurve (AUC) der postprandialen Glukosespiegel nachgewiesen werden, die, wie bereits erwähnt, mit dem Mortalitätsrisiko korrelieren (Ristic et al. 2007). Weiterhin ist für Sulfonylharnstoffe ein deutlich rascherer fortschreitender Wirksamkeitsverlust nachgewiesen, sowohl im Vergleich zu Metformin als auch zu anderen Therapien wie Glitazonen (Kahn et al. ADOPT Study Group 2006). Studien mit Gliniden im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen zeigten ebenfalls eine den Sulfonylharnstoffen überlegene Nachhaltigkeit (Madsbad et al. 2001; Marbury et al. 1999).

Bewertung:

Bei dem Einwand handelt es sich in Teilen um die Darstellung des pharmakologischen Wirkprinzips. Der therapeutische Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität (z.B. Folgekomplikationen), Mortalität und Lebensqualität beziehungsweise ein möglicher Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen muss jedoch durch klinische Studien adäquater Methodik nachgewiesen werden. Es werden keine Studien vorgelegt, in denen die vom Stellungnehmer behauptete Senkung der Mortalität unter einer Therapie mit Gliniden nachgewiesen wird. In keiner der vom IQWiG bewerteten Studien wurde diese Zielgröße als Endpunkt untersucht.

Die postprandiale Blutzuckersenkung ist ein Surrogatparameter. Ein sich daraus möglicherweise ergebender Zusatznutzen der Glinide im Hinblick auf die genannten patientenrelevanten Endpunkte wie Morbidität, Mortalität und Lebensqualität ist anhand direkt vergleichender klinischer Studien unter Anwendung von Gliniden nachzuweisen, ansonsten handelt es sich zunächst um eine Hypothese. Daraus folgt, dass auch die zitierten Literaturstellen bezüglich postprandialen Blutzuckerspiegeln zu keinen anderen Erkenntnissen führen.

Im IQWiG-Abschlussbericht heißt es dazu auf S. 2 und 3:

„Höhere Blutzuckerwerte, auch postprandial, sind in epidemiologischen Untersuchungen mit dem Risiko für das Erleiden mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen assoziiert [11,12]. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Unterschiedliche, d. h. mit unterschiedlichen Wirkstoffen durchgeführte medikamentöse Strategien, die zumeist auf die Senkung der Nüchternblutzuckerkonzentrationen ausgerichtet waren, bei denen aber unvermeidbarerweise auch postprandiale Blutzuckerwerte gesenkt wurden, haben in der Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt [...].

Derart unterschiedliche Ergebnisse, bezogen auf diese patientenrelevanten Endpunkte, lassen auf substanzspezifische nützliche und schädliche Effekte schließen. Das Ausmaß der Blutzuckersenkung stellt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 daher keinen validen Surrogatparameter dar: Der Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte lässt sich aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung allein, auch postprandial, nicht direkt ableiten, sondern muss für die einzelnen Substanzen in entsprechenden Studien individuell geprüft werden.“

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft schreibt in ihren Therapieempfehlungen zum Diabetes mellitus¹ zu postprandialen Hyperglykämien Folgendes:

„Neben der globalen Einstellungsqualität wird die **postprandiale Hyperglykämie** von verschiedenen Autoren aufgrund pathophysiologischer Erwägungen, epidemiologischer Untersuchungen und klinischer Studien mit Surrogatparametern als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und für makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen angesehen (73–85). Derzeit liegen jedoch noch keine Interventionsstudien vor, die diesen Zusammenhang sichern oder die einen Vorteil für die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte bei gleichem HbA1c belegen. Dies entspricht auch der aktuellen Bewertung der American Diabetes Association (ADA) (26;86).“

1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Diabetes mellitus Typ 2, 2. Auflage 2009

Diesbezüglich ist auch auf die Ergebnisse der Heart2D-Studie ² hinzuweisen. In dieser Studie wurden kardiovaskuläre Endpunkte untersucht. Es zeigten sich keine Vorteile der gezielten postprandialen Blutzuckersenkung.

The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality Comparison of Fasting and 2-Hour Diagnostic Criteria. Arch Intern Med; 161; 397-404 /2001/

Bei der DECODE Studie handelt es sich um eine Analyse mehrerer Kohortenstudien bezüglich eines Vergleiches des Nüchternblutglukosespiegels und des Blutglukosespiegels zwei Stunden nach oraler Glukoseaufnahme hinsichtlich einer möglichen Prognose für Morbidität und Mortalität. Diese Studie ist methodisch und von der Fragestellung her nicht für eine Nutzenbewertung der Glinide im Vergleich zu anderen Therapieoptionen geeignet.

Nakagami T and the DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. Diabetologica; 47; 385-394 /2004/

Für diese Publikation gilt dasselbe wie für die vorher genannte.

Ristic et al. Nateglinide or gliclazide in combination with metformin for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone: 1-year trial results. Diabetes, Obesity and Metabolism; 9; 506-511 /2007/

Vom IQWiG wurde diese Studie ausgeschlossen, da es sich nicht um ein RCT handelt. Die vom Stellungnehmer angeführte Senkung postprandialer Blutzuckerspiegel war im Übrigen in dieser Fortführung der vom IQWiG eingeschlossenen Studie „2308“ zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Ebenfalls bestanden keine signifikanten Unterschiede der HbA1c-Senkung. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die patientenrelevanten Endpunkte Morbidität, Mortalität und Lebensqualität nicht untersucht wurden. Nur anhand der Blutzuckersenkung kann kein patientenrelevanter Nutzen oder Zusatznutzen der Glinide abgeleitet werden.

Kahn SE; Haffner SM; Heise MA et al., Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. N Engl J Med; 355; 2427-2443 /2006/

Es handelt sich um eine Studie zur Untersuchung der Zeit bis zum Therapieversagen einer Monotherapie mit Rosiglitazon im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffen. Die Studie ist von ihrer Fragestellung her nicht für eine Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide geeignet.

Madsbad S; Kilhovd B; Lager I et al., Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicenter study. Diabet Med; 18; 395-401 /2001/

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie an Typ 2- Diabetikern, die entweder mit Repaglinid oder Glipizid behandelt wurden. Die Studiendauer betrug 12 Monate. Pri-

² Raz I, Wilson P, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt A et al. Effects of Prandial Versus Fasting Glycemia on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: The HEART2D trial. Diabetes Care 32:381–386, 2009

märer Endpunkt war die Veränderung der HbA1c-Wertes. Hypoglykämien wurden als ein Sicherheitsendpunkt untersucht.

Als Ergebnis wurde unter Repaglinid eine stärkere Blutzuckersenkung gezeigt. Schwere Hypoglykämien traten nicht auf, die Rate nicht schwerer Hypoglykämien war zwischen den Gruppen vergleichbar.

Aus der Studie ergibt sich kein Argument, welches gegen die Forderung ergänzender versorgungsrelevanter Studien spricht.

Marbury T ; Huang WC ; Strange P et al., Repaglinide versus glyburide : a one-year comparison trial. Diabetes Res Clin Pract; 43; 155-166 /1999/

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Repaglinid mit Glibenclamid verglichen wurde. Die Studiendauer betrug ein Jahr. Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheitsstudie. Untersucht wurde primär die Veränderung der HbA1c-Werte. Darüber hinaus wurden Sicherheitsaspekte wie die Hypoglykämierate untersucht. Repaglinid zeigte hinsichtlich der Blutzuckersenkung eine vergleichbare Wirkung wie Glibenclamid, die Hypoglykämierate war ebenfalls vergleichbar.

Glibenclamid wurde jedoch in nicht zugelassenen Dosierungen eingesetzt. So war eine Höchstdosis von 15 mg möglich, laut Fachinformation beträgt die Tageshöchstdosis für Glibenclamid 10,5 mg. Das IQWiG hat diese Studie wegen nicht zugelassener Vergleichsbehandlung aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

14. Einwand:

Glinide als gleichberechtigte Therapieoption im Rahmen der aktuellen DDG-Leitlinien

Maßstab der Bewertung von Arzneimitteln ist gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse. Dieser wird in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien konkretisiert. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird die Therapie mit Gliniden gleichberechtigt mit anderen oralen Antidiabetika empfohlen, wenn unter Metformin keine hinreichende Einstellung der Stoffwechselsituation erreicht werden kann (Matthaei et al. 2011).

Damit ist die Zweckmäßigkeit der Therapie bereits auf dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse belegt, so dass die Verpflichtung zu versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit (§ 92 Abs. 2a SGB V) nicht notwendig und damit unverhältnismäßig, also rechtswidrig ist.

Bewertung:

Matthaei S; Bierwirth R; Fritsche A et al., Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie; (6 Suppl 2); S131-136 /2011/

Bei der vorgelegten Literatur handelt es sich nicht um eine Leitlinie, sondern um eine sehr kurz gefasste Praxisempfehlung. In der Leitlinie der DDG (Update von 2008)³ wird auf S. 22 ausgeführt:

„Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Stoffwechsel trotz Ernährungs- und Bewegungstherapie nur unbefriedigend eingestellt ist, kann eine Monotherapie mit Repaglinid in Betracht kommen [Moses et al., 2001, EK Ib; Marbury et al., 1999, EK Ib; Jovanovic et al. 2000, EK Ib; Goldberg et al., 1998, EK Ib] [Härtegrad A]. Repaglinid ist auch zur Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen. Aufgrund unzureichender Erfahrung bei der Langzeitanwendung ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Kombinationstherapie jedoch unklar. Dies gilt ebenso für Nateglinid, das nur für die Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen ist, und zwar dann, wenn der Stoffwechsel der Patienten mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis nicht ausreichend eingestellt werden kann [Moses et al., 1999, EK Ib; Horton et al., 2000, EK Ib] [Härtegrad B].“

Unter „antihyperglykämische Wirksamkeit“ heißt es im letzten Absatz:

„Ob Repaglinid und Nateglinid neben einer in der HbA1c-Senkung erfassten Blutglukosesenkung durch bevorzugte prandiale Blutglukosesenkung einen zusätzlichen therapeutischen Effekt ausüben, muss durch Studien mit Endpunktdaten geprüft werden.“

Als Vorteile werden in der Leitlinie genannt:

- ausgeprägte Wirkung auf p.p. Blutglukose

Folgende Nachteile werden aufgeführt:

- Hypoglykämiegefahr
- Gewichtszunahme
- fehlende Endpunktdaten
- keine umfangreiche Erfahrung bei der Langzeitanwendung
- Sicherheit in Kombination mit Metformin oder Glitazonen ungeklärt

Der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Therapie des Diabetes mellitus Typ 2⁴ ist auf S. 52 Folgendes zu entnehmen:

„Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufrie-

3 Deutsche Diabetes Gesellschaft, Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-012_S3_Medikamentoese_antihyperglykaemische_Therapie_des_Diabetes_mellitus_Typ_2_10-2008_10-2013.pdf (letzter Zugriff 15.05.2013)

4 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, zuletzt geändert: September 2013. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie; [cited: 20.09.2013]; DOI: 10.6101/AZQ/000170

denheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.“

Zusammenfassend geben die Leitlinien keine Empfehlung, aus der die Zweckmäßigkeit der Therapie mit Gliniden abgeleitet werden kann, vielmehr wird auf das unklare Nutzen-Risiko-Verhältnis der Glinide und die fehlenden Endpunktdaten hingewiesen.

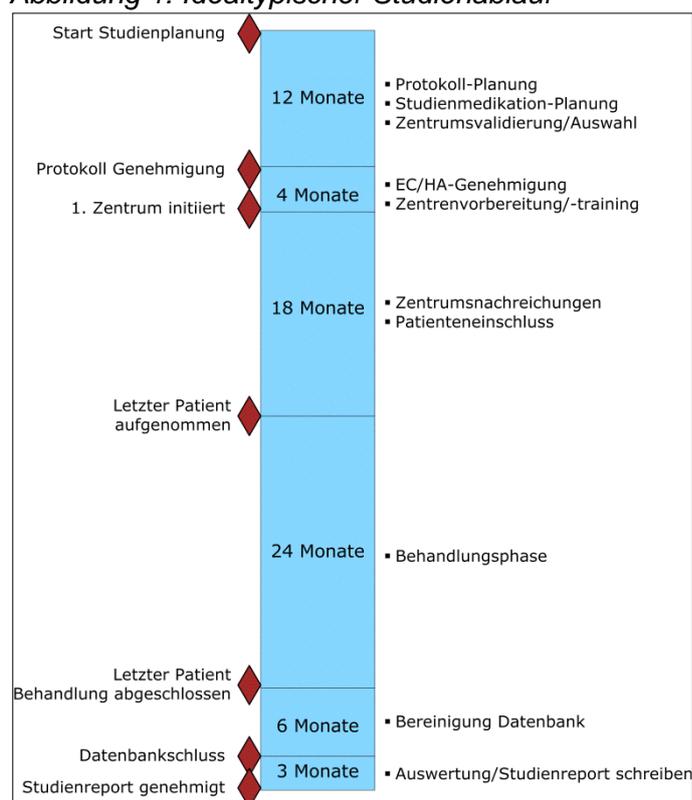
Stellungnahme des Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

15. Einwand:

Grundsätzliche Erwägungen zur Fristsetzung

Eine aktiv-kontrollierte kardiovaskuläre Endpunktstudie in einem repräsentativen (ausreichende externe Validität) und für die Behandlungssituation relevanten Patientenkollektiv (Berücksichtigung des Versorgungskontextes in Deutschland) ist innerhalb von 3,5 Jahren nicht durchführbar. Es lässt sich aus den vorliegenden Studien im Diabetes-Bereich herleiten, dass selbst bei optimierenden Vorgaben (Anreicherungsdesign mit Hochrisikopatienten in einem Nicht-Unterlegenheitsdesign) eine sehr hohe Patientenzahl und lange Nachbeobachtungszeit nötig sind. Bei der tatsächlichen Vorgabe eines „Normalkollektivs“ ist beides nochmals deutlich nach oben zu korrigieren. Aus der Studienpraxis ist bekannt, dass allein die Rekrutierung entsprechender Patienten weit mehr als ein Jahr dauern dürfte. Bereits in einem ideal operierenden Ablaufschema ist mit etwa 70 Monaten von der Planung bis zur Veröffentlichung des genehmigten Studienberichts zu rechnen (Abbildung 1). Die dort genannten Zeitvorgaben sind ohnehin schon als optimistisch einzustufen. In Anbetracht der Tatsache, dass in der vom G-BA geforderten Studie zwei Wirkstoffe miteinander verglichen werden sollen, die einen ähnlichen Wirkmechanismus aufweisen, gestaltet sich der erwartbare Unterschied als gering, was die benötigte Patientenzahl und Beobachtungsdauer nochmals deutlich erhöht.

Abbildung 1: Idealtypischer Studienablauf



Zusammenfassend ist nach Auffassung des vfa die Durchführung der vom G-BA geforderten Studien innerhalb von 3,5 Jahren nicht machbar. In solch einem kurzen Zeitraum können aus rein methodischen und pragmatischen Gründen keine Unterschiede bzw. Nicht-Unter-

legenheit in den geforderten harten Endpunkten gezeigt werden. Eine realistische Vorgehensweise würde von Zeitfenstern für die Studiendurchführung, Auswertung und Publikation ausgehen müssen, die fast doppelt so lang sind, wie die praktischen Erfahrungen mit Studien im Diabetes-Bereich gezeigt haben.

Bewertung:

Der G-BA kommt diesem Einwand nach und legt eine Studiendauer von 5 ½ Jahren mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 36 Monaten fest.

16. Einwand:

Bindungswirkung der Zulassung und Expertise des BfArM

Der vfa schließt sich der Einschätzung der Stellungnahme des BfArM vom 24. August 2012 zu dem G-BA-Entwurf an: Ungeachtet des Fehlens kardiovaskulärer Langzeitstudien ist die Nutzen-Risiko-Bewertung für Sulfonylharnstoffe und Glinide nach wie vor positiv. Ein Vergleich der beiden Substanzklassen ist allein schon deshalb nicht zielführend, weil beide Substanzklassen eine sehr enge Verwandtschaft aufweisen. Beide Klassen wirken blutzuckersenkend und haben den gleichen Wirkmechanismus. Unverständlich ist, dass der G-BA bei etwa gleicher Datenlage Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht, Glinide aber wegen Unzweckmäßigkeit von der Erstattung ausschließen will.

Maßstab der Bewertung von Arzneimitteln ist gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse. Dieser wird jedoch bereits in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien konkretisiert. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird die Therapie mit Gliniden gleichberechtigt mit anderen oralen Antidiabetika empfohlen, wenn unter Metformin keine hinreichende Einstellung der Stoffwechselsituation erreicht werden kann (Matthaei et al. 2011). Damit ist die Zweckmäßigkeit der Therapie bereits gem. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse belegt, so dass versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit (§ 92 Abs. 2a SGB V) nicht notwendig und vor dem Hintergrund der geringen Versorgungsrelevanz unverhältnismäßig erscheinen.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu den Einwänden 6 und 14.

17. Einwand:

Unverhältnismäßigkeit wegen fehlender Versorgungsrelevanz

Die Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien ist vor dem Hintergrund der geringen Versorgungsrelevanz von Gliniden als unverhältnismäßig anzusehen. Der Praxisalltag zeigt, dass Glinide eine nachgeordnete Stellung in der oralen Kombinationstherapie haben und diese Therapie nur in ausgewählten Patienten eingesetzt wird.[...]

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 11.

18. Einwand:

Fehlende Wirtschaftlichkeit für Studien im Generika-Markt

Bereits im Jahr 2010 wurden mehr als 85 Prozent des Umsatzes mit Gliniden im generikafähigen Markt erwirtschaftet. Dieser Anteil hat sich seitdem weiter auf 90 Prozent im Jahr 2012 erhöht (Abbildung 3). Der Aufwand für die Durchführung einer klinischen Outcome-Studie nach den vom G-BA vorgegebenen Anforderungen steht in keinem Verhältnis zu den Kosten, die der GKV für diese Versorgungsalternative entstehen.

Ein Generika-Produzent, der sein Produkt näherungsweise zu Herstellkosten anbietet, wird aller Wahrscheinlichkeit nach keine finanziellen Spielräume für ergänzende Studien haben. Für die Originalhersteller wiederum bestehen keinerlei Anreize für die Durchführung einer solchen Studie, deren Ergebnisse den generischen Wettbewerbern zu Gute kämen.

Vor diesem Hintergrund sind alle Beteiligten gefordert, alternative Mechanismen zu entwickeln, die es auch in Konstellationen des generischen Wettbewerbs erlauben, nachgelagert ergänzende versorgungsrelevante Studien durchzuführen und zu finanzieren. Andernfalls steht zu befürchten, dass Versorgungsalternativen von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen werden, obwohl sie unter Umständen einen versorgungsrelevanten Vorteil bieten könnten. Diese Gefahr ist für die Wirkstoffgruppe der Glinide vor dem Hintergrund der aktuellen Leitlinien der DDG konkret gegeben.

Bewertung:

Die genannten Aspekte sind keine Entscheidungskriterien für den G-BA hinsichtlich der Forderung ergänzender versorgungsrelevanter Studien.

Wie bereits ausgeführt ist die Datenlage zur Bewertung der Glinide hinsichtlich der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nicht hinreichend. Siehe dazu auch Bewertung zu Einwand 2.

Stellungnahme des Berufsverbands niedergelassener Diabetologen in Bayern (verfristet eingegangen)

Der Berufsverband niedergelassener Diabetologen in Bayern geht in seiner verfristet eingereichten Stellungnahme auf die aus seiner Sicht in Studien nachgewiesene Wirksamkeit der Glinide und auf Leitlinienempfehlungen ein. Er benennt u.a. Vorteile der Glinide gegenüber Sulfonylharnstoffen wie der mahlzeitenbezogene Einsatz, die bessere Blutzuckersenkung, ein geringeres Hypoglykämierisiko und mehr Flexibilität und Lebensqualität der Patienten. Der Berufsverband weist darüber hinaus auf die aus seiner Sicht bestehende praktische Undurchführbarkeit der Studie hin.

Zusammenfassend sind die vorgebrachten Argumente bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet worden.

4. Protokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. November 2013
von 11.13 Uhr bis 11.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Dworak
Frau Baltes

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Lietz
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Frick
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur mündlichen Anhörung! Es geht um die Forderung ergänzender versorgungsrelevanter Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden.

Zunächst einmal herzlichen Dank, dass Sie kurzfristig imstande waren, ein bisschen früher zu kommen, als ursprünglich terminiert. Wir haben nämlich gestern festgestellt, dass die erste Anhörung schneller ablaufen wird. Wir haben heute ein Studienkonzept zur Benehmensherstellung vom 21.06.2012 grundlegend zur Diskussion stehend, das an AkdÄ und BfArM gegangen ist: über die inhaltlichen Anforderungen an die Durchführung versorgungsrelevanter Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden.

Zu diesem Konzept sind im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie, des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller, von Novartis Pharma GmbH sowie des Berufsverbandes niedergelassener Diabetologen in Bayern eingegangen; Letztere ist verfristet eingegangen, wird aber gleichwohl zum Gegenstand der Betrachtung gemacht. Im Wesentlichen wird in den Stellungnahmen zunächst grundsätzlich die Frage aufgeworfen: Gibt es wegen der Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung und damit einhergehend in der Implikation hier überhaupt Raum für die Forderung der Vorlage zusätzlicher versorgungsrelevanter Studien, die möglicherweise zu Folgerungen führen würden, die nach Auffassung der Stellungnehmer der arzneimittelrechtlichen Zulassung zuwiderlaufen würden? Hier gab es vor wenigen Wochen ein relativ grundlegendes Urteil des LSG Berlin-Brandenburg im Zusammenhang mit einem Therapiehinweis, in dem sehr sauber die arzneimittelrechtliche Zulassung und die von uns im Gemeinsamen Bundesausschuss zu treffenden Bewertungen voneinander abgegrenzt werden. Dann wird aufgeführt, dass, wenn überhaupt eine Grundlage für die Forderung nach Vorlage solcher Studien bestünde, die nach dem übermittelten Studienkonzept einen unverhältnismäßigen Aufwand erfordern würden, es auch Konkurrenzsituationen geben könnte, weil mehrere pharmazeutische Unternehmer betroffen sind.

Last, but not least sind noch eine Reihe anderer Gesichtspunkte vorgetragen worden. Bei den insgesamt 18 Einwänden, die teilweise deckungsgleich sind, wird gerügt, dass die vorgesehene Studiendauer von dreieinhalb Jahren zu kurz bemessen sei, weil es nicht gelingen kann, in dieser Zeit die Daten und das Maß an Evidenz zu generieren, die hier gefordert würden.

Ich begrüße heute zu dieser Anhörung Herrn Dr. Dworak und Frau Baltes von Novartis Pharma, Herrn Dr. Wilken und Frau Lietz vom BPI sowie Herrn Dr. Frick und Herrn Dr. Rasch vom vfa.

Ich möchte Sie darauf hinweisen – das kennen Sie alles schon –, dass wir Wortprotokoll führen. Ich bitte Sie deshalb, Ihre Einlassungen jeweils unter Zuhilfenahme des Mikrofons und

unter Nennung Ihres Namens und der Organisation oder des Unternehmens, das Sie vertreten, zu beginnen.

Die Stellungnahmen haben wir alle gelesen. Die insgesamt 18 unterschiedlichen Einwendungen sind den Mitgliedern des Unterausschusses bekannt, sodass nicht gebetsmühlenartig alles zwei- oder dreimal vorgetragen werden muss. Gleichwohl bitte ich Sie, prägnant und kurz die aus Ihrer Sicht wesentlichen Gesichtspunkte, die heute erörtert werden sollten, hier darzulegen. Mein Vorschlag wäre, dass Sie von Novartis beginnen, Herr Dworak oder Frau Baltes. – Bitte schön, Frau Baltes.

Frau Baltes (Novartis Pharma): Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zu der heutigen mündlichen Anhörung. Mein Kollege Markus Dworak aus dem Bereich Medizin und ich, Nannette Baltes aus dem Bereich Market Access, werden die Novartis Pharma GmbH in der heutigen Anhörung vertreten.

Gerne nehmen wir Stellung zu der Forderung nach einer ergänzenden versorgungsrelevanten Studie zur Bewertung der Zweckmäßigkeit des Wirkstoffs Nateglinid. Eine umfassende schriftliche Stellungnahme haben wir bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens abgegeben. Ergänzend dazu möchten wir in der heutigen mündlichen Anhörung auf die folgenden drei Kernpunkte eingehen: erstens die Relevanz der Versorgung mit Nateglinid und der zu erwartenden Ergebnisse aus der geforderten Studie, zweitens die praktische Durchführbarkeit der geforderten Studie und drittens die Wahl der Vergleichstherapie.

Zunächst möchte ich den Aspekt der Versorgungsrelevanz aufgreifen. Nach der Gesetzesbegründung von § 92 Abs. 2a SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss nur Studien anfordern, die für die Versorgung von Bedeutung sind. Für Nateglinid sind die Verordnungen zulasten der GKV seit Jahren stark rückläufig. 2012 wurden 21 Prozent weniger definierte Tagesdosen verordnet als 2011. Gegenüber dem Jahr 2010 gingen die Verordnungen sogar um mehr als 50 Prozent zurück. Der Anteil der verordneten definierten Tagesdosen von Nateglinid betrug 2012 innerhalb der Glinide nur 5,45 Prozent und innerhalb der oralen Antidiabetika lediglich 0,12 Prozent.

Aufgrund dieser Marktentwicklung und der mangelnden Relevanz von Nateglinid in der Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes sind aus unserer Sicht keine Ergebnisse aus der geforderten Studie zu erwarten, die für die Versorgung wirklich von Bedeutung sind.

Nun möchten wir auf die Durchführbarkeit der Studie eingehen. Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss geforderten Studien müssen laut Gesetzesbegründung von § 92 Abs. 2a SGB V praktisch durchführbar sein. Die praktische Durchführbarkeit der geforderten Studie für Nateglinid haben wir ausführlich geprüft. Auf diesen Aspekt wird mein Kollege, Herr Dworak, detaillierter eingehen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Für Nateglinid soll gemäß dem Beschluss vom 11. Dezember 2012 eine randomisierte, direkt vergleichende Studie zu patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt werden, in der unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung Nateglinid plus Metformin versus Sulfonylharnstoffe plus Metformin verglichen werden sollen. Als primärer Endpunkt wird ein kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkten, nicht fatal,

symptomatisch, Schlaganfällen, nicht fatal, ischämisch, und kardiovaskulärer Mortalität definiert. Als Frist zur Vorlage des Studienberichts gemäß ICH E3 sind dreieinhalb Jahre bzw. 42 Monate vorgesehen, wobei eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Monaten gewährleistet sein muss. – Das war zitiert nach den Tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses vom 11. Dezember 2012.

Wir haben uns wirklich ausführlich Gedanken zur Durchführbarkeit dieser klinischen Studie gemacht und auch versucht, ein passendes Studienkonzept zu erarbeiten. Wir möchten nun mit Ihnen unsere Einschätzung zur Durchführbarkeit dieser Studie teilen.

Gemäß ICH E9 erfolgt die Kalkulation der benötigten Patientenzahl in einer klinischen Studie auf Basis des primären Studienendpunktes. Bei einer vorgegebenen Behandlungsdauer von 24 Monaten und den bekannten Eventraten bezüglich des geforderten primären Endpunktes – Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität – zu Sulfonylharnstoffen und Nateglinid benötigt man bei einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,2 für die Risk Ratio circa 60.000 Patienten für die Durchführung dieser Studie. Ich wiederhole: 60.000 Patienten.

Im Jahre 2012 wurden in Deutschland circa 4.100 Patienten mit Nateglinid behandelt. Wir bezweifeln demnach stark, dass sich für die oben genannte Studie ausreichend Studienpatienten rekrutieren lassen, da sowohl die Glinide als zum Teil auch die Sulfonylharnstoffe in der klinischen Praxis immer weniger verordnet werden und eine geringere Rolle spielen und mittlerweile innovativere antidiabetische Therapien mit einem besseren Nutzen-Risiko-Profil verfügbar sind.

Weiterhin möchten wir anmerken, dass bei einer Patientenzahl von 60.000 auch die ausstehenden Maßnahmen zur Durchführung der klinischen Studie wie zum Beispiel die Vorbereitung, Ethik-Einreichung und Rekrutierung, Datenerhebung und die Erstellung des Studienberichts aufgrund dieser hohen Patientenzahl und der damit verbundenen erhöhten Komplexität nicht mehr in diesen restlichen 18 Monaten durchführbar wären. Auch die AkdÄ hat in ihrer Stellungnahme vom 27.08. darauf hingewiesen, dass die vorgeschlagene Frist von 3,5 Jahren und die sich daraus ergebende Studiendauer zu kurz seien.

Es ist weiterhin äußerst fraglich, ob in einer Studie mit einer Behandlungsperiode von nur zwei Jahren medikamentös bedingte Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte beobachtet werden können.

Es lässt sich also festhalten, dass eine klinische Studie gemäß der vorab definierten Anforderungen aus unserer Sicht innerhalb von 3,5 Jahren in der Praxis nicht umsetzbar ist.

In unserem dritten Punkt möchten wir abschließend auf die vom G-BA definierte Vergleichstherapie für diese Studie eingehen. Als Vergleichstherapie wurden die Sulfonylharnstoffe plus Metformin genannt. In seinen Beschlüssen vom 1. Oktober 2013 zu den DPP-4-Inhibitoren stellte der G-BA einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen für Sitagliptin und Saxagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der Sulfonylharnstoffkombination mit Metformin fest. Aus unserer Sicht wäre demnach eher ein DPP-4-Inhibitor eine geeignete Vergleichstherapie für die geforderte Studie, da diese aufgrund des glukoseabhängigen Wirkmechanismus im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil, besonders einem niedrigen Hypoglykämierisiko, verbunden ist.

Zusammenfassend möchten wir demnach festhalten, dass die vom G-BA geforderte Studie zu Nateglinid erstens aufgrund der geringen Versorgungsrelevanz von Nateglinid aus unserer Sicht keine Ergebnisse liefern wird, die für die Versorgung relevant sind, und zweitens aufgrund der benötigten hohen Zahl von 60.000 Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten und der kurzen Frist von nur 3,5 Jahren in der Praxis nicht umsetzbar ist. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Baltés und Herr Dworak. – Fragen dazu, bitte? – Niemand? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kurze Frage; Sie haben die Patientenfallzahlberechnung, die Sie durchgeführt haben, ja sehr schön vorgetragen. Meine Frage wäre gewesen, ob Sie das durchgerechnet haben. Die 60.000 Patienten beziehen sich jetzt aber auf die 3,5 Jahre. Ist das richtig?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Wir haben das durchgerechnet auf eine Behandlungsdauer von 24 Monaten. Wenn man eine Frist von 3,5 Jahren bis zur Einreichung des Clinical Study Report gemäß ICH E3 hat, braucht man natürlich noch eine Phase zur Rekrutierung, eine Phase, um die Studie überhaupt aufzusetzen und auszuwerten und den Studienbericht zu erstellen. Auch das wäre in der übrig bleibenden Frist nicht möglich. Um auf Ihre Frage explizit zu antworten: 60.000 Patienten wären bei zwei Jahren Beobachtungsdauer nötig.

(Frau Dr. Müller: Zwei Jahre, die 24 Monate?)

– Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte

Frau Dr. Müller: Sie haben in Ihrer Stellungnahme zum einen auf die aktiv kontrollierte CAROLINA-Studie verwiesen, Linagliptin gegen Glimepirid mit einer geschätzten Eventrate von 2 Prozent, die eine Studiendauer von acht Jahren bei 6.000 Patienten hat, und zum anderen auf die SAVOR-TIMI-Studie zu Saxagliptin, die plazebokontrolliert war, beide in Hochrisikopopulationen mit einer geschätzten Eventrate von 3 Prozent, einer geplanten Dauer von fünf Jahren, je nach Eventrate, mit 16.000 Patienten. Ich weiß nicht, ob Sie das durchgerechnet haben. Haben Sie durchgerechnet, wie das beispielsweise – nur theoretisch, unbenommen der Tatsache, ob Sie überhaupt eine solche Studie durchführen würden, ob sich das lohnen würde usw. – bei ungefähr fünf Jahren und entsprechender Fallzahlplanung auf dieser Grundlage mit diesem Endpunkt aussehen würden, auf welche Fallzahl man da käme, ob das etwas Realistisches wäre, nur so spekulativ? Ich weiß ja nicht: Haben Sie es durchgerechnet? Das wäre von Interesse.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Wir haben es nicht für fünf Jahre durchgerechnet, weil die Vorgabe in dem Beschluss 3,5 Jahre waren. Wir haben uns natürlich auch angeschaut, wie man die Patientenzahl berechnen sollte, haben Eventraten herangezogen, haben uns auch angeschaut, wie Studien wie zum Beispiel die SAVOR-TIMI oder die CAROLINA aufgezo- gen sind. Wir sehen ja bei der CAROLINA-Studie, die aktiv kontrolliert ist, Linagliptin

versus Sulfonylharnstoff, dass wir eine Studiendauer von acht Jahren haben. Wir wissen, dass man bei Studien mit kardiovaskulären Endpunkten rein medizinisch in einer Studiendauer von nur zwei Jahren bei einer Erkrankung wie dem Diabetes mellitus Typ 2 kaum mit kardiovaskulären Endpunkten rechnen kann, die medikationsbedingt sind, es sei denn, man fährt die Fallzahl enorm hoch. Dass Langzeitdaten sicher sinnvoll sind, hat man hier schon oft diskutiert. Die würde man aus einer solchen Studie, die nur zwei Jahre beobachtet, sicherlich nicht generieren können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Es wurde ja gesagt, dass es eigentlich nicht durchgerechnet wurde. Insofern würde ich sagen: Gut. Aber Sie haben auf die Studie mit 6.000 Patienten und acht Jahren verwiesen. Es gibt die Möglichkeit, dass man da, wenn man mit der Fallzahl ein bisschen hochgeht, entsprechend kürzer kommt.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Man muss dazusagen – wenn ich kurz darauf antworten darf –, dass wir natürlich andere Substanzen haben. In der CAROLINA haben wir einen DPP-4-Inhibitor gegenüber einem Sulfonylharnstoff. Beide haben einen ganz anderen Wirkmechanismus. Es gibt dementsprechend andere Eventraten, die zu erwarten sind. In der von Ihnen geforderten Studie vergleichen wir zwei Substanzen, die vom Wirkmechanismus her sehr ähnlich sind, Sulfonylharnstoffe und Glinide. Die Eventraten sind dementsprechend nicht zu vergleichen mit denen, die bei DPP-4-Inhibitoren auftreten. Das führt natürlich auch dazu – jetzt unabhängig von der Studiendauer, sondern wirklich von den Eventraten, die durch den Mode of Action einer Medikation bedingt sind –, dass wir zu dieser hohen Patientenzahl kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eine ganz kurze Rückfrage: Hier geht es um die Ereignisraten bezüglich des kardiovaskulären kombinierten Endpunktes und nicht um die Frage, ob das bei Hypoglykämien oder so anders wirkt. Das kann ich nicht so ganz nachvollziehen. Wenn Sie vielleicht noch etwas dazu sagen, warum Sie unterschiedliche Eventraten bezüglich dieser Endpunkte annehmen. Dazu gibt es bisher keine Ergebnisse.

(Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Natürlich, gerne!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak, bitte.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Wir haben uns die Eventraten natürlich aus Endpunktstudien herangezogen, mit denen wir das berechnet haben. Für die Berechnung haben wir Eventraten von 2,7 Prozent zugrunde gelegt. Das sind Eventraten, die man aus der UKPD-Studie sieht, das sind Eventraten, die man unter anderem aus der NAVIGATOR-Studie und anderen Studien mit dem Nateglinid sieht. Das waren alles Studien, die über eine lange Zeit liefen. Mit diesen Eventraten haben wir uns im Detail angeschaut, was in der geforderten Studie mit dem geforderten Design eine realistische Eventrate wäre, und das dementsprechend nachberechnet. Das, was gefordert wurde, haben wir herunterzubrechen ver-

sucht. Man kann es nicht eins zu eins auf eine CAROLINA-Studie übertragen, weil das natürlich aufgrund der unterschiedlichen Substanzen eine ganz andere Berechnung ist.

(Frau Dr. Müller: Ich sage jetzt nichts, ich habe es noch nicht verstanden!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Was halten Sie für eine realistische Studiendauer mit einer realistischen Patientenzahl?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Wie schon gesagt, wir haben uns, basierend auf den Anforderungen des G-BA, Gedanken gemacht, wie eine Studie in der vorgetzten Frist, 3,5 Jahre, umzusetzen wäre. Das habe ich Ihnen gerade im Detail vorgetragen. Wir haben nicht alle Möglichkeiten ausgearbeitet, wie eine solche Studie umsetzbar wäre. Das wäre natürlich eine Sache, die man machen müsste. Man müsste schauen, was die Vorgaben sind. Aber man kann davon ausgehen, bei kardiovaskulären Endpunkten bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit diesen beiden Wirkstoffen, Glinid und Sulfonylharnstoff, wäre man sicherlich bei einer Dauer, die in den Bereich einer CAROLINA-Studie geht. Da reden wir von ungefähr acht Jahren. – Das ist jetzt nur aus dem Bauch heraus. Das ist keine Kalkulation, aber es wäre sicher eine viel längere Studiendauer bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte und Diabetes mellitus Typ 2.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Anmerkungen? BPI, vfa? – Keine? – Gibt es zur ZVT noch irgendwelche Fragen? – Nein. Versorgungsrelevanz, abnehmende Patientenzahlen? – Auch keine mehr. Dann lassen wir das so stehen. – Wenn Sie möchten, können Sie kurz reüssieren oder resümieren. Ansonsten müssen wir uns im Lichte der schriftlichen Stellungnahmen mit den Fragen beschäftigen: Erstens. Ist eine solche Studie überhaupt sinnvoll? Zweitens. Wenn ja: Was ist der Rechtsrahmen? Drittens. Was ist für den Fall, dass Frage eins und zwei positiv beantwortet werden, ein adäquater Zeitraum? Sie haben keinen genannt. Sie haben aus dem Bauch heraus auf die CAROLINA-Studie, acht Jahre, verwiesen. Ich halte allerdings ausdrücklich fest, dass Sie dem Grunde nach die Auffassung vertreten, dass die Studie insgesamt keine Sinnhaftigkeit hätte und Sie deshalb selbstverständlich auch kein Interesse daran haben, hier Alternativszenarien aufzumachen, was gehen könnte. Das sage ich der guten Ordnung halber an dieser Stelle. – Bitte schön, möchten Sie noch etwas sagen, Herr Dworak oder Frau Baltes oder vfa oder BPI?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Wir möchten uns bedanken, dass wir die Möglichkeit zur Stellungnahme hatten und unsere Punkte hier nochmals preisgeben konnten. Ich möchte Sie, Herr Hecken, ganz kurz korrigieren. Wir haben natürlich geschaut, dass wir alle Möglichkeiten ausloten können. Wir haben die Forderung gehabt, zu einer Studie Stellung zu nehmen, die in einer Frist von 3,5 Jahren durchgeführt werden soll. Das haben wir getan. Wir glauben, dass, wie Frau Baltes gerade schon mitgeteilt hat, eine Studie aufgrund der starken Rückläufigkeit von Nateglinid für die Versorgung nicht relevant ist. Aber wir können gerne Möglichkeiten prüfen, wenn der G-BA das fordert, ob eine Studie in einem anderen Zeitraum

durchführbar wäre. Diese Möglichkeiten können wir sicherlich prüfen. Das haben wir bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht gemacht, weil es nicht gefordert wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann können wir das an dieser Stelle beenden. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Wir werden das auch im Lichte der schriftlich vorgetragene[n] Stellungnahmen zu werten haben. Schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 11.36 Uhr