



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

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

Vom 17. Juni 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>2</b>
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>3</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	3
2.1	Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsgrundlage - § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbs. 3 SGB V	6
2.2	Verhältnismäßigkeit	9
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>13</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	16
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	31
3.	Auswertung der Stellungnahmen	32
3.1	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	32
3.2	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	38
3.3	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	58
3.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	74
3.5	Stellungnahme Prof. Dr. M. Hanefeld, GWT-TUD Dresden GmbH	84

**A. Tragende Gründe und Beschluss**

*wird eingefügt*

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 übermittelt (Version 1.0 vom 06.04.2009 / Auftrag A05-05C).

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

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

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

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

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

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG, der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ und der Auswertung der Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1,

letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Dabei kann die Verordnung von Arzneimitteln eingeschränkt oder ausgeschlossen werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für die Glinide keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, da für die vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vorlagen oder die Datenlage unzureichend war.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass der therapeutische Nutzen der Glinide nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als nachgewiesen angesehen werden kann. Wegen des fehlenden Nutzenbelegs ist die Behandlung mit Gliniden auch nicht medizinisch notwendig (§ 92 Abs.1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V i.V.m. § 9, 4. Kapitel VerfO).

Eine medizinische Notwendigkeit zur Anwendung von Repaglinid kann jedoch im Einzelfall bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, trotz des Fehlens relevanter klinischer Studien bei diesem Patientenkollektiv, aufgrund der insgesamt nur begrenzt vorhandenen Therapiemöglichkeiten in dieser therapeutischen Situation bestehen. Soweit andere orale Antidiabetika bei diesen Patienten nicht in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist, kann Repaglinid bei dieser Patientengruppe eingesetzt werden. Gemäß Fachinformation ist ein Einsatz von Repaglinid auch bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen möglich. Da Nateglinid nur in Kombination mit Metformin zugelassen ist und Metformin bereits bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml / min kontraindiziert ist, wäre eine Anwendung von Nateglinid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht zulassungskonform.

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

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nateglinid</li> <li>- Repaglinid</li> </ul> <p>Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt; 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

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

Die tatbestandlichen Voraussetzungen der Ermächtigungsnorm sind erfüllt. Nach § 92 Abs.1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln insbesondere dann einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen oder die medizinische Notwendigkeit eines Arzneimittels nicht nachgewiesen sowie wenn ein Arzneimittel unzweckmäßig ist.

### **2.1.1. Therapeutischer Nutzen**

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für die Glinide keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, da für die vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vorlagen oder die Datenlage unzureichend war. Dem steht nicht entgegen, dass die Glinide für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen sind.

Denn nach der ständigen Rechtsprechung des BSG begründet allein die die Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels betreffende arzneimittelrechtliche Entscheidung im Leistungsrecht der gesetzlichen Krankenversicherung keinen Anspruch auf Versorgung mit diesem Arzneimittel. 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 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 (vgl bereits BSG SozR 3-2500 § 31 Nr 3 S 10; BSGE 82, 233, 236 = SozR 3-2500 § 31 Nr 5 S 18; BSGE 85, 36, 51 f = SozR 3-2500 § 27 Nr 11 S 52 f mwN - SKAT; BSG SozR 3-2500 § 31 Nr 7 S 23).

Das Arzneimittelrecht einerseits und die Vorschriften des SGB V andererseits dienen nicht denselben Zwecken und machen demgemäß die Zulassung von Arzneimitteln zum Verkehr und die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln zu Lasten der GKV von verschiedenen Voraussetzungen abhängig. Die Vorschriften des SGB V sind auf die Gewährleistung einer therapeutisch und wirtschaftlich möglichst effizienten Verordnung von Arzneimitteln gerichtet. Das Arzneimittelgesetz verfolgt dagegen den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln zu sorgen[vgl. BVerfG, NJW 1997, 3085].

Bezieht man die unterschiedlichen Zwecksetzungen des AMG und des SGB V in die Auslegung der §§ 2 Abs.1 Satz 3, 12 Abs.1, 35b Abs.1 i. V. m. 92 Abs.1 Satz 1 3.H.S. SGB V mit ein, wird deutlich, dass die Begriffe „therapeutische Wirksamkeit“, „Unbedenklichkeit“ und „Qualität“(§ 1 AMG) einerseits und „therapeutischer Nutzen“ (§ 12 i. V. m. §§ 35b Abs.1 Satz 4; 92 Abs.1 S.1 3.Halbsatz SGB V) andererseits nicht deckungsgleich sind. Dies belässt Raum für eine eigene Prüfung.<sup>1</sup>

Im Zulassungsverfahren nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) geht es somit um den Nachweis der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der pharmazeutischen Qualität eines Arzneimittels. Dass daraus ein sozialrechtlich relevanter Krankheitsbehandlungserfolg für den Patienten, also Nutzen, folgt, und dass damit ein *medizinischer Standard* erreicht ist, ist mit dieser Prüfung nicht schon belegt [vgl. *Francke/Hart*, SGB 2003, 653, (660)].

Der Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln setzt nach dem SGB V daher mehr voraus als die bloße Verkehrsfähigkeit des Arzneimittels nach dem Arzneimittelrecht. Das BSG hat bereits in der Vergangenheit - insbesondere mit Rücksicht auf die Kriterien der §§ 2, 12 SGB V - auch in anderem Zusammenhang wiederholt angenommen, dass nicht alles, was arzneimittelrechtlich erlaubt und statthaft ist, automatisch auch zur Leistungspflicht unter dem Blickwinkel des Krankenversicherungsrechts führt. Dies erhellt schon aus der Existenz eigener

---

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

gesetzlicher Leistungskonkretisierungen und -beschränkungen (vgl zB § 2, § 12 Abs 1, § 31, §§ 33a bis 35a, § 84 Abs 1, § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 und Abs 2 SGB V) und den diese ausfüllenden untergesetzlichen Regelungen (z.B. Verordnung über unwirtschaftliche Arzneimittel in der gesetzlichen Krankenversicherung vom 21. Februar 1990 <BGBl I 301>, idF vom 16. November 2000 <BGBl I 1593>, AMuV - sog "Negativliste" - gebilligt durch BVerfG SozR 3-2500 § 34 Nr 1; Arzneimittel-RL des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen/Gemeinsamen Bundesausschusses) [BSG Urteil vom 27.9.2005, B 1 KR 6/04 R, Rn.22 f].

Wie bereits ausgeführt, ergab die Bewertung durch das IQWiG für die Glinide keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, da für die vorab definierten Zielgrößen bzw. patientenrelevanten Endpunkte keine relevanten Studien vorlagen oder die Datenlage unzureichend war.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass der therapeutische Nutzen der Glinide nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als nachgewiesen angesehen werden kann. Es lässt sich nicht feststellen, dass, ausgehend von der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V, in den einschlägigen medizinischen Fachkreisen ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens darüber besteht, dass die Glinide in der Behandlung von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 einen therapeutischen Nutzen aufweisen (vgl. zu den sich aus dem Versorgungsstandard des § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V ergebenden Anforderungen an die Bewertung von Arzneimitteln: Urteil des Sozialgerichts Berlin vom 13. Januar 2010, Az.: S 83 KA 588/07, Seite 15 des Urteilsendrucks mit der ausführlichen Auswertung der Rechtsprechung des BSG). Damit sind die tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit der Glinide nach § 92 Abs.1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V erfüllt. Danach kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen nicht nachgewiesen ist.

Mit der Begründungserwägung, dass der therapeutische Nutzen der Glinide wegen des Fehlens von aussagekräftigen wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Endpunktstudien nicht als nachgewiesen angesehen werden kann, werden auch keine unzumutbaren Anforderungen an die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Regelungskontext des SGB V gestellt.

Zwischen der Markteinführung der Glinide im Jahre 1998 (Repaglinid) bzw. 2001 (Nateglinid) und dem Beschluss des G-BA zur Regelung ihrer Verordnungsfähigkeit ist ein Zeitraum von 9 bis 12 Jahren verstrichen, mithin ein Zeitraum, der ausgereicht hätte, die erforderlichen Studien durchzuführen.

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

Wegen des fehlenden Nutzenbelegs ist die Behandlung mit Gliniden auch nicht medizinisch notwendig (§ 92 Abs.1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V i.V.m. 4. Kapitel, § 9 Verfo). Denn nach § 9 Nr. 2 Verfo setzt der Nachweis der medizinischen Notwendigkeit voraus, dass der therapeutische Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

## **2.2 Verhältnismäßigkeit**

Der Verordnungs Ausschluss erweist sich unter Berücksichtigung der Beteiligteninteressen auch als verhältnismäßig. Die Maßnahme muss zunächst geeignet sein, das mit ihr verfolgte Ziel zu erreichen, und sie muss erforderlich sein, d. h. es darf kein milderer, gleichwirksames Mittel zur Zielerreichung geben. Schließlich muss der Grundrechtseingriff im Hinblick auf den verfolgten Zweck angemessen sein.

Diese Voraussetzungen sind vorliegend erfüllt. Ziel des vom G-BA festgelegten Ausschlusses der Glinide von der Versorgung nach § 31 Abs. 1 SGB V ist die Sicherung der Wirtschaftlichkeit der vertragsärztlichen Versorgung mit Arzneimitteln und damit die Stabilisierung und der Erhalt der Finanzierbarkeit der GKV. Dies kann durch den generellen Ausschluss der Glinide erreicht werden.

Dass der Beschluss eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit bei der Behandlung von niereninsuffizienten Patienten ermöglicht, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist, ändert daran nichts. Insbesondere ist diese medizinische Rückausnahme nicht systemwidrig. Denn insoweit wird nur positiv festgehalten, was auch ohne ausdrückliche Regelung durch den G-BA von Gesetzes wegen gem. § 31 Abs. 1 S. 4 SGB V gilt. Danach kann der Vertragsarzt Arzneimittel, die aufgrund der Richtlinien nach § 92 Abs.1 S. 2 Nr. 6 SGB V von der Versorgung ausgeschlossen sind,

ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen. So bleibt die Leistungspflicht der GKV in Fällen, in denen sich entgegen dem abstrakt-generellen Ausschluss in der AM-RL die Versorgung mit dem ausgeschlossenen Medikament als notwendig erweist, stets erhalten. Wenn der G-BA hier Fälle benennt, die seiner Meinung nach diesen Voraussetzungen entsprechen, erleichtert diese Klarstellung den betroffenen Ärzten und Patienten die Ausnahmeentscheidung, steht aber dem generellen Ausschluss nicht entgegen (vgl. SG Berlin, Urt. v.13.01.2010 – Az.: S 83 KA 588/07).

Ein dem Ausschluss gleichwirksames, milderer Mittel kommt nicht in Betracht. Die Aufnahme eines Therapiehinweises in die AM-RL gem. § 92 Abs. 2 S.7 SGB V ist weniger wirksam als der grundsätzlich gegenüber allen Versicherten und Vertragsärzten geltende Leistungsausschluss. Denn bei Therapiehinweisen verbleibt dem Vertragsarzt ein gewisser Beurteilungsspielraum bei der Auswahl der Therapie (SG Berlin, Urt. v. 13.01.2010- Az.: S 83 KA 588/07). Im Übrigen enthielt die AM-RL bereits seit 01.04.2000 einen Therapiehinweis zu dem Arzneimittel Repaglinid, ohne dass dies an der Wirtschaftlichkeit der Verordnung etwas geändert hätte. Selbst bei einer Verschärfung der Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise käme einem Therapiehinweis wegen dessen geringerer Bindungswirkung gegenüber dem Ausschluss des Arzneimittels nicht die gleiche Wirkung zu. Damit erweist sich ein Therapiehinweis aber als weniger effektiv (SG Berlin, a. a. O.).

Auch die Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 SGB V kommt nicht als milderer Mittel in Betracht. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist, dass das Gebot der Erforderlichkeit verletzt ist, wenn das Ziel der staatlichen Maßnahme auch durch ein anderes, gleichwirksames Mittel erreicht werden kann, das das betreffende Grundrecht nicht oder weniger fühlbar einschränkt. Voraussetzung ist jedoch, dass das mildere Mittel zur Erreichung des Regelungszwecks ebenso geeignet ist und zudem Dritte und die Allgemeinheit nicht stärker belastet (Jarass, in: Komm. z. GG, 6. Aufl., 2002 Art. 20 Rn.85). Das setzt voraus, dass das Mittel rechtlich zulässig ist (Papier, NJW 1985, 12 [13]).

Diese Voraussetzungen sind vorliegend nicht erfüllt. Der Bildung einer Festbetragsgruppe steht entgegen, dass damit die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels erhalten bliebe, dessen therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist. Dies steht jedoch im Widerspruch zu dem Sinn und Zweck des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach § 12 Abs. 1 SGB V. Das SGB V enthält in verschiedenen Vorschriften typisierende Merkmale, an deren Vorliegen das Gesetz die Unwirt-

schaftlichkeit von Arzneimitteln knüpft. So bestimmt § 34 Abs. 3 S. 3 3. Alt. SGB V, dass Arzneimittel insbesondere dann als unwirtschaftlich anzusehen sind, wenn deren therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist. Mit dem Sinn und Zweck dieser Regelung korrespondiert die generelle Ermächtigung des G-BA in § 92 Abs. 1 S. 1 Halbs. 3 SGB V zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes im Rahmen der Arzneimittelversorgung der Versicherten. Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen nicht nachgewiesen ist sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig ist.

Aus der Gesamtschau der Regelungen folgt, dass der Tatbestand der Unwirtschaftlichkeit eines Arzneimittels dann erfüllt ist, wenn sein therapeutischer Nutzen nicht belegt ist.

„Danach sind Arzneimittel dann unwirtschaftlich, wenn ihr therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist. Dieses Kriterium für den Ausschluss deckt sich nicht notwendig und in jedem Fall mit dem Grund zur Zulassungsver-sagung nach § 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG 1976. Danach darf die Zulassung versagt werden, wenn die therapeutische Wirksamkeit fehlt. Die Voraussetzungen der Zulassung und der Wirtschaftlichkeit sind hiernach weder wortgleich formuliert noch inhaltlich kongruent. Deshalb bleibt Raum für eine eigene Prüfung. Von Verfassungs wegen ist es im Ergebnis nicht zu beanstanden, wenn die gesetzliche Krankenversicherung die Kosten eines Arzneimittels nur übernimmt, wenn dessen therapeutischer Nutzen nachgewiesen ist.“ (BVerfG, 1. Senat, Beschluss vom 20.09.1991, 1 BvR 879/90, zitiert nach juris, Rn. 22 zum Bedeutungsgehalt des Begriffs „therapeutischer Nutzen“ gemäß § 34 Abs.3 Satz 2 3.Alt. SGB V in Abgrenzung zur „therapeutischen Wirksamkeit“ nach § 25 AMG)“.

Zusammengenommen steht die Verordnung von Arzneimitteln, die als unwirtschaftlich anzusehen sind, weil ihr therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist, dem Ziel der Sicherung der Wirtschaftlichkeit der vertragsärztlichen Versorgung mit Arzneimitteln und damit der Stabilisierung und dem Erhalt der Finanzierbarkeit der GKV diametral entgegen.

Leistungen, die unwirtschaftlich sind, dürfen Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen (§ 12 Abs. 1 S. 2 SGB V). Vor diesem Hintergrund kommt die Bildung ei-

ner Festbetragsgruppe als rechtlich zulässige Handlungsalternative zur Gewährleistung einer wirtschaftlichen Verordnungsweise der Glinide nicht in Betracht. Denn sie hätte zur Folge, dass diese Arzneimittel, obwohl sie als unwirtschaftlich anzusehen sind, weiterhin verordnungsfähig bleiben.

Schließlich ist die Entscheidung des G-BA auch verhältnismäßig im engeren Sinne.

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

Auch im Hinblick auf die Grundrechte der betroffenen Hersteller erweist sich die Entscheidung des G-BA als verhältnismäßig. Sie ist an den Vorgaben des Art. 12 Abs. 1 S. 2 GG zu messen. Da es sich um eine Berufsausübungsregelung handelt, sind insoweit keine überhöhten Anforderungen an die Angemessenheit zu stellen. Jede vernünftige Erwägung des Gemeinwohls reicht aus, wenn Eingriffszweck und Eingriffsintensität in einem angemessenen Verhältnis stehen (SG Berlin, Urt. v. 13.01.2020 – Az.: S 83 KA 588/07). Der Ausschluss der Glinide dient dem Erhalt und der Stabilisierung der Finanzierung und damit der Leistungsfähigkeit der GKV einem überragend wichtigen Gemeinwohlbelang (ständige Rechtsprechung des BVerfG, zuletzt BVerfG, Urt. v.10.06.2009 – Az.: 1 BvR 706/08 Rn. 233 m. w. N.). Damit ist der generelle Verordnungs Ausschluss der Glinide auch als angemessen anzusehen.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

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

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

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 153 (S. 3 521) vom 13.10.2009).

## **Bundesministerium für Gesundheit**

### **Bekanntmachung [1244 A] des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Vom 17. September 2009**

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

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in § 8 und in Anlage III; Alkoholhaltige Arzneimittel zur oralen Anwendung
2. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll um eine Nummer 50 „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ ergänzt werden.
3. Anlage XI Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms: Ergänzung um die Wirkstoffe Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab
4. Anlage XI Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Ergänzung um die Wirkstoffe Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temezolimumab

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 8. Oktober 2009 zugeleitet:

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

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

**10. November 2009**

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Geschäftsführung  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

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

E-Mail bezüglich der Beschlüsse zur Anlage XI:  
besondere\_arzneimittel@g-ba.de

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

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

Berlin, den 17. September 2009

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Ihr Ansprechpartner:**  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
02241 9388390

**Telefax:**  
02241 9388501

**E-Mail:**  
nutzenbewertung@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
hn

**Datum:**  
8. Oktober 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

**Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL)  
hier: Ergänzung der Anlage III um Nr. 50 „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. September 2009 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung einer Nummer 50 in Anlage III

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

einzuleiten.

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

**10. November 2009**

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

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

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

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

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

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

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in 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.

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.

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

### Literaturliste [*Institution/Firma*]

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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

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

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

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

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –**  
**ausschlüsse**  
**Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

Vom 17. September 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. September 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

I. Die Anlage III wird um die folgende Nummer 50 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nateglinid</li> <li>- Repaglinid</li> </ul> <p>Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt; 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

- 1 -

- II. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 17. September 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

- 2 -

**Tragende Gründe**  
zum **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
über die **Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
der **Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

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

Vom 17. September 2009

**Inhaltsverzeichnis**

1.	<b>Rechtsgrundlagen</b>	2
2.	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	3
3.	<b>Verfahrensablauf</b>	3
4.	<b>Bewertungsverfahren</b>	7

## 1. Rechtsgrundlagen

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

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

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 übermittelt (Version 1.0 vom 06.04.2009 / Auftrag A05-05C).

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

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

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

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nateglinid</li><li>- Repaglinid</li></ul> <p>Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt; 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

### 3. Verfahrensablauf

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

Die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seiner Sitzung am 11. August 2009 beraten und konsentiert.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „Nutzenbewertung“	10. Juni 2009	Annahme des Abschlussberichts zur Nutzenbewertung von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Version 1.0 vom 06.04.2009; Auftrag A05-05C) und Erarbeitung eines Richtlinienentwurfs
11. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11. August 2009	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
15. Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	17. September 2009	Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage III

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

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

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

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

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

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

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

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 17. September 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## **4. Bewertungsverfahren**

### **4.1 Bewertungsgrundlage**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde vom IQWiG die Nutzenbewertung von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus als Empfehlung übermittelt (Version 1.0 vom 06.04.2009 / Auftrag A05-05C).

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

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

### **4.2 Bewertungsentscheidung**

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

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

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

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

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für die Glinide keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, da für die vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vorlagen oder die Datenlage unzureichend war. Auch ist kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.

Daraus folgt, dass die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen und Metformin oder auch mit Insulin vor dem Hintergrund des belegten therapeutischen Nutzens dieser Wirkstoffe zweckmäßiger ist. Wegen des fehlenden Nutzenbelegs einer Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid ist diese Behandlung der mit Sulfonylharnstoffen und Metformin oder einer Behandlung mit Insulin therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen (vgl. 4. Kapitel, § 11 Abs.1 VerfO). Da zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Nutzen im Unterschied zu der Behandlung mit Gliniden dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Behandlung mit Gliniden auch nicht medizinisch notwendig (vgl. 4. Kapitel, § 9 VerfO).

Eine medizinische Notwendigkeit zur Anwendung von Repaglinid kann jedoch im Einzelfall bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, trotz des Fehlens relevanter klinischer Studien bei diesem Patientenkollektiv, aufgrund der insgesamt nur begrenzt vorhandenen Therapiemöglichkeiten in dieser therapeutischen Situation bestehen. Soweit andere orale Antidiabetika bei diesen Patienten nicht in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist, kann Repaglinid bei dieser Patientengruppe eingesetzt werden. Gemäß Fachinformation ist ein Einsatz von Repaglinid auch bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen möglich. Da Nateglinid nur in Kombination mit Metformin zugelassen ist und Metformin bereits bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml / min kontraindiziert ist, wäre eine Anwendung von Nateglinid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht zulassungskonform.

Zusammenfassend sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Nateglinid und

Repaglinid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 als erfüllt an. Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nateglinid</li> <li>- Repaglinid</li> </ul> <p>Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt; 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	03.11.2009
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	06.11.2009
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	10.11.2009
Novo Nordisk Pharma GmbH	10.11.2009

weitere Stellungnahmen:	Eingangsdatum
Professor Hanefeld, Dresden	19.10.2009

### **3. Auswertung der Stellungnahmen**

#### **3.1 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI)**

##### 1. Einwand:

##### Definition der Standardtherapie

„Zu der für den IQWiG-Bericht angewandten projektspezifischen Methodik ist anzumerken, dass im Rahmen des Verfahrens zur Nutzenbewertung der Glinide die für den Vergleich erforderliche Standardtherapie nicht definiert wurde, sondern vielmehr je nach Nutzenparameter selektiv Vergleiche zu anderen im Markt verfügbaren Arzneimitteln gezogen wurden, die z. T. selbst Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen Nutzenbewertung sind. Diese Vorgehensweise ist nicht akzeptabel und widerspricht dem Grundsatz, dass im Rahmen der Nutzenbewertung eine medizinische Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte mit einer klar definierten anderen Therapie verglichen werden muss (vgl. IQWiG, Allgemeine Methoden Version 3, S. 31).“

##### Bewertung:

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid bzw. Repaglinid jeweils vs. Placebo bzw. keine Behandlung,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid bzw. Repaglinid jeweils vs. eine andere blutzuckersenkende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung und
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Es handelt sich um eine eindeutige Fragestellung, die dem Auftrag zugrunde lag.

Im Hinblick auf die Kriterien zum Einschluss von Studien in die Bewertung galt als Vergleichsbehandlung jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, me-

dikamentös oder nichtmedikamentös, sowie eine Placebogabe bzw. keine Behandlung (S. 7 IQWiG-Abschlussbericht).

Im Ergebnis waren zwei der eingeschlossenen Studien placebokontrolliert. In den aktivkontrollierten Studien wurden die folgenden Therapieoptionen verglichen:

- Repaglinid vs. Metformin (2 Studien)
- Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe (5 Studien)
- Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin (1 Studie)

Daraus folgt, dass die Literatursuche im Sinne einer vergleichenden Nutzenbewertung umfassend angelegt war und der Fragestellung entsprach.

Alle eingeschlossenen Studien wurden auf die vorher definierten patientenrelevanten Endpunkte hin geprüft, nur lagen für die meisten Endpunkte keine Studienergebnisse vor. Auch lagen keine Studien zu weiteren Therapiealternativen vor. Selektive Vergleiche wurden daher nicht vorgenommen.

Vor dem Hintergrund, dass im Vergleich zu den verfügbaren oralen Antidiabetika nur zu wenigen Therapieoptionen überhaupt Studien vorliegen, in diesen aber die nach gängigen Diabetes-Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe Metformin und Sulfonylharnstoffe eingesetzt wurden, bleibt im Übrigen unklar, was der Stellungnehmer unter der „Standardtherapie“ genau versteht und gegen welche Therapieoptionen ein Vergleich hätte durchgeführt werden sollen.

Im Ergebnis ist die Plausibilität des Abschlussberichtes erfüllt.

Beschluss:

Keine Änderung

## 2. Einwand:

### Berücksichtigung unterschiedlicher Wirkprofile

„Zudem erscheint auch ein Vergleich mit den als Standardtherapie eingesetzten oralen Antidiabetika (Metformin) aus Gründen des pharmakologischen Wirkverlaufs als nicht angemessen. Repaglinid ist ein Mahlzeitenantidiabetikum, welches eine kurze Wirkung hat und innerhalb weniger Stunden abgebaut wird, während Metformin mahlzeitenunabhängig gegeben wird. Bei derartig unterschiedlichen Wirkansätzen erscheint ein medizinisch sinnvoller Vergleich zweifelhaft. Dies ist in etwa so, als würde man kurzwirksame Insuline und Insulinanaloga direkt mit den basalen Insulinen vergleichen, obwohl es unstrittig ist, dass beide Insuline sich in der intensivierten Insulintherapie ergänzen.“

## Bewertung:

Repaglinid und Metformin sind zwei Therapieoptionen in der oralen Diabetestherapie. Beide können auch als Monotherapie angewendet werden. Wenn eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Metformin vorliegt, sollten zunächst Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden, Glinide stellen eine weitere Therapieoption dar, so zum Beispiel in den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft dargestellt <sup>2</sup>. Insofern ist ein Vergleich zwischen einer Metformin- und Repaglinidtherapie als auch ein Vergleich mit Sulfonylharnstoffen sinnvoll.

## Beschluss:

Keine Änderung

## 3. Einwand:

### Wirtschaftlichkeit der Therapie

---

<sup>2</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Diabetes mellitus Typ 2. 2. Auflage 2009

„Der G-BA beabsichtigt, aufgrund des Ergebnisses der Nutzenbewertung des IQWiG für die Diabetes Typ 2-Therapie mit Gliniden die Verordnungsfähigkeit oraler Antidiabetika mit diesem Wirkstoff gem. § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V weitgehend auszuschließen. Da der IQWiG-Bericht eine therapeutische Gleichwertigkeit der Glinide ausweist, kommt es darauf an, ob für die Behandlung des Diabetes Typ 2 mit oralen Antidiabetika gleichwertige wirtschaftlichere Alternativen zur Verfügung stehen. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass das Wirkstoffpatent für Glinide Ende dieses Jahres ausläuft (Patentauslauf für Repaglinid am 27.12.2009). Dies bedeutet zum einen, dass das Preisniveau bei den Gliniden infolge generischen Wettbewerbs sinken wird. Für zwei Repaglinid-Generika liegen bereits entsprechende „Positive Opinion“ der EMEA vor. Zum anderen kann ein weitgehender Verordnungsabschluss der Glinide dazu führen, dass sich die Therapie durch den Einsatz neuer oraler Antidiabetika verteuert.“

#### Bewertung:

Der IQWiG-Bericht weist keine Gleichwertigkeit der Glinide gegenüber den anderen in die Bewertung einbezogenen Therapiealternativen aus.

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für die Glinide vielmehr keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, da für die vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vorlagen oder die Datenlage unzureichend war.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass der therapeutische Nutzen der Glinide nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als nachgewiesen angesehen werden kann. Es lässt sich nicht feststellen, dass, ausgehend von der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V, in den einschlägigen medizinischen Fachkreisen ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens darüber besteht, dass die Glinide in der Behandlung von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 einen therapeutischen Nutzen aufweisen (vgl. zu den sich aus dem Versorgungsstandard des § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V ergebenden Anforderungen an die Bewertung von Arzneimitteln: Urteil des Sozialgerichts Berlin vom 13. Januar 2010, Az.: S 83 KA 588/07, Seite 15 des Urteilsendrucks

mit der ausführlichen Auswertung der Rechtsprechung des BSG). Damit sind die tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit der Glinide nach § 92 Abs.1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V erfüllt. Danach kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen nicht nachgewiesen ist.

Wegen des fehlenden Nutzenbelegs ist die Behandlung mit Gliniden auch nicht medizinisch notwendig (§ 92 Abs.1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V i.V.m. § 9, 4. Kapitel Verfo).

Mit der Begründungserwägung, dass der therapeutische Nutzen der Glinide wegen des Fehlens von aussagekräftigen wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Endpunktstudien nicht als nachgewiesen angesehen werden kann, werden im Gegenschluss auch keine unzumutbaren Anforderungen an die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Regelungskontext des SGB V gestellt.

Denn nach der ständigen Rechtsprechung des BSG begründet allein die 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 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 (vgl bereits BSG SozR 3-2500 §

31 Nr 3 S 10; BSGE 82, 233, 236 = SozR 3-2500 § 31 Nr 5 S 18; BSGE 85, 36, 51 f = SozR 3-2500 § 27 Nr 11 S 52 f mwN - SKAT; BSG SozR 3-2500 § 31 Nr 7 S 23).

Der Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln setzt nach dem SGB V mehr voraus als die bloße Verkehrsfähigkeit des Arzneimittels nach dem Arzneimittelrecht. Das BSG hat bereits in der Vergangenheit - insbesondere mit Rücksicht auf die Kriterien der §§ 2, 12 SGB V - auch in anderem Zusammenhang wiederholt angenommen, dass nicht alles, was arzneimittelrechtlich erlaubt und statthaft ist, automatisch auch zur Leistungspflicht unter dem Blickwinkel des Krankenversicherungsrechts führt. Dies erhellt schon aus der Existenz eigener gesetzlicher Leistungskonkretisierungen und -beschränkungen (vgl zB § 2, § 12 Abs 1, § 31, §§ 33a bis 35a, § 84 Abs 1, § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 und Abs 2 SGB V) und den diese ausfüllenden untergesetzlichen Regelungen (z.B. Verordnung über unwirtschaftliche Arzneimittel in der gesetzlichen Krankenversicherung vom 21. Februar 1990 <BGBl I 301>, idF vom 16. November 2000 <BGBl I 1593>, AMuV - sog "Negativliste" - gebilligt durch BVerfG SozR 3-2500 § 34 Nr 1; Arzneimittel-RL des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen/Gemeinsamen Bundesausschusses) [BSG Urteil vom 27.9.2005, B 1 KR 6/04 R, Rn.22 f].

Zwischen der Markteinführung der Glinide im Jahre 1998 (Repaglinid) bzw. 2001 (Nateglinid) und dem Beschluss des G-BA zur Regelung ihrer Verordnungsfähigkeit ist ein Zeitraum von 9 bis 12 Jahren verstrichen, mithin ein Zeitraum, der ausgereicht hätte, die erforderlichen Studien durchzuführen.

Beschluss:

Keine Änderung

### 3.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

#### 4. Einwand:

##### Grundsätzliche Kritik an der IQWiG-Bewertung

„In den Tragenden Gründen/Abschnitt 4.2 "Bewertungsentscheidung" wird angeführt, dass es nach der Bewertung des IQWiG keinen Beleg für den Nutzen einer Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Gliniden gebe, da für die vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vorlägen oder die Datenlage zu unzureichend sei.

Hierzu nehmen wir wie folgt Stellung:

Obwohl es sich das IQWiG zum Ziel gesetzt hat, nach internationalen Standards zu arbeiten, wird dieser Anspruch in der Praxis nur bedingt umgesetzt. Wie auch schon in anderen Bewertungsverfahren hat das IQWiG bei der Bewertung der Glinide a priori artifizielle Kriterien definiert, auf Basis derer es - unabhängig von der vorliegenden Evidenz - nach Daten gesucht hat. Eine von den vordefinierten Kriterien abweichende Evidenz wird somit systematisch ausgeblendet. Beim vorliegenden Bewertungsverfahren hat das IQWiG beispielsweise Nutzen einseitig nur im Sinne eines Langzeitnutzens definiert.

Im nächsten Schritt zieht das IQWiG aufgrund des Mangels an Studien, die den engen Kriterien entsprechen, den Schluss, ein (Langzeit-) Nutzen sei nicht nachgewiesen. Vergleichbare europäische Institutionen wie z. B. das NICE definieren dagegen einen mehrstufigen Prozess, bei dem zunächst die komplette vorhandene Evidenz gesichtet und im Anschluss entschieden wird, ob Studien mit niedrigerem Evidenzgrad eingeschlossen werden müssen, um eine entsprechende Nutzenbewertung vornehmen zu können.

Zu Nateglinid liegen Ergebnisse aus mehr als 200 klinischen Studien vor, die dem IQWiG im Rahmen des Bewertungsverfahrens zur Verfügung gestellt wurden. Das IQWiG hat davon aufgrund der hohen Selektivität nur zwei Studien eingeschlossen. Von einer umfassenden Würdigung der vorhandenen Evidenz kann somit nicht gesprochen werden.“

## Bewertung:

Wie bereits in der Bewertung zu Einwand 1 ausgeführt, war die Literaturrecherche umfassend und entsprach der Fragestellung des Auftrags. Auch ist es nicht korrekt, dass das IQWiG den Nutzen nur im Sinne eines Langzeitnutzens definiert hat, denn Studien mit vergleichsweise kurzer Laufzeit von maximal 14 Monaten waren in die Bewertung eingeschlossen.

Das IQWiG führt unter Abschnitt 4.1.5 des Abschlussberichtes aus:

„Die vorliegende Untersuchung soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Gliniden darlegen. Bezüglich der vaskulären Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die blutzuckersenkende Wirkung über mehrere Monate nach erfolgter Ein- bzw. Umstellung auf das Prüfpräparat hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Vermeidung von Hypoglykämien) gegenübergestellt werden kann. Unter Berücksichtigung einer unter Umständen mehrmonatigen Einstellungsphase bei der Anwendung eines neuen oralen Antidiabetikums gewährleistet der Einschluss von Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen darüber hinaus einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum einer *stabilen* Einstellung. In die vorliegende Untersuchung gehen daher ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen ein.“

Dieses Vorgehen steht in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der EMA für eine Studiendauer von mindestens 6-12 Monaten bei konfirmatorischen Studien mit aktiver Kontrollsubstanz<sup>3</sup>.

Das IQWiG hat folglich auch Kurzzeitstudien in die Bewertung eingeschlossen, wobei die Festlegung einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen sachgerecht ist. Das IQWiG weist zu Recht auf den Mangel an Langzeitstudien hin, in denen mik-

---

3 European Medicines Agency. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes Mellitus. CPMP/EWP/1080/00, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>, 2002

ro- oder makrovaskuläre Folgeerkrankungen als patientenrelevanter Endpunkt hätten untersucht werden können. Eine entsprechende Studie wird auch vom Stellungnehmer nicht vorgelegt.

Die Kurzzeitstudien ergaben keinen Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen der Glinide.

Mit der Begründungserwägung, dass der therapeutische Nutzen der Glinide wegen des Fehlens von aussagekräftigen wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Endpunktstudien nicht als nachgewiesen angesehen werden kann, werden im Gegenschluss auch keine unzumutbaren Anforderungen an die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Regelungskontext des SGB V gestellt.

Zwischen der Markteinführung der Glinide im Jahre 1998 (Repaglinid) bzw. 2001 (Nateglinid) und dem Beschluss des G-BA zur Regelung ihrer Verordnungsfähigkeit ist ein Zeitraum von 9 bis 12 Jahren verstrichen, mithin ein Zeitraum, der ausgereicht hätte, die erforderlichen Studien durchzuführen.

Soweit das IQWiG bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln in erster Linie randomisierte klinische Prüfungen auswertet, entspricht diese Vorgehensweise zum einen den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und zum anderen auch den Anforderungen, die nach den Vorschriften des SGB V, insbesondere des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V, an die Methodik des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns zu stellen sind (Urteil des Sozialgerichts Berlin vom 13. Januar 2010, Az.: S 83 KA 588/07).

Beschluss:

Keine Änderung

## 5. Einwand:

### Geringeres Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme unter Nateglinid versus Sulfonylharnstoffen

„In abgeschlossenen klinischen Studien wurde unter Nateglinid-Monotherapie bei 10,4 % der Patienten und unter Glibenclamid-Monotherapie bei 19,8 % der Patienten über Symptome einer hypoglykämischen Reaktion berichtet [Novartis Pharma GmbH, 2009]. Erst kürzlich wurde im Rahmen verschiedener Morbiditäts- und Mortalitätsstudien (ACCORD, ADVANCE, VADT) eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten in einem Therapiearm beobachtet [Weiss, 2009; Akalin, 2009; Schatz, 2009]. Die Autoren postulierten, dass die erhöhte Sterblichkeit durch Hypoglykämien, welche über eine Sympathikusaktivierung und andere Mechanismen zu negativen Effekten führten, bedingt war.

Die Gewichtszunahme bzw. die Schwierigkeit das Gewicht zu reduzieren, wird von den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als wesentliches Problem beschrieben. Übergewicht wiederum ist eng mit dem Risiko einer Hypertonie vergesellschaftet, die das Risiko für kardiovaskuläre Folgeschäden weiter anhebt. Die Nateglinid-Therapie unterscheidet sich durch einen geringeren Effekt auf die Gewichtszunahme positiv von den Sulfonylharnstoffen [Gerich, 2005]. Die Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoffen wird wiederum häufig durch eine Mehraufnahme an Nahrung aus Angst vor Hypoglykämien unter der Therapie ausgelöst.

Insgesamt ist unter Nateglinid-Therapie aufgrund des glukosesensitiven Wirkmechanismus gegenüber den Sulfonylharnstoffen das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme reduziert.“

## Bewertung:

### **Zitat Fachinformation zu STARLIX<sup>®</sup>, Stand Juni 2009**

In der Fachinformation heißt es unter Punkt 4.8 „Nebenwirkungen“ vollständig zitiert wie folgt:

„In abgeschlossenen klinischen Studien wurde unter Nateglinid-Monotherapie bei 10,4 % der Patienten, unter Kombinationstherapie mit Nateglinid und Metformin bei 14,5 % der Patienten, unter Metformin-Monotherapie bei 6,9 % der Patienten, unter Glibenclamid-Monotherapie bei 19,8 % der Patienten und unter Placebo bei 4,1 % der Patienten über Symptome einer hypoglykämischen Reaktion berichtet.“

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

In der Bewertung des IQWiG wird zum Vergleich „Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin“ in der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckersenkung und Hypoglykämien ausgeführt:

„Hinsichtlich der Blutzuckersenkung lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, wobei diese Bewertung auf wenigen Informationen (lediglich eine Studie) beruht. Schwere oder schwerwiegende Ereignisse traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf. Bezüglich der nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.“

Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckersenkung und schweren / schwerwiegenden bzw. nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien ergibt sich damit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Nateglinid gegenüber Sulfonylharnstoffen.“ (S. 102 IQWiG-Abschlussbericht)

Selbst 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.

**Weiss I et al. Impact of Glycemic Treatment Choices on Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes. Cardiology in Review; 17 (4); 165-175 /2009/**

Es handelt sich um eine narrative Übersichtsarbeit zum möglichen Einfluss verschiedener Blutzucker senkender Therapien auf kardiovaskuläre Komplikationen, die für eine Nutzenbewertung jedoch methodisch nicht geeignet ist.

**Akalin S et al. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. Int J Clin Pract; 63 (10); 1421-1425 /2009/**

Es handelt sich um einen Konsensusbericht zu den vier Diabetesstudien ACCORD, ADVANCE, VADT und UKPDS. Diese Studien sind von der Fragestellung her nicht für die vergleichende Nutzenbewertung von Gliniden geeignet. Es erfolgte keine Bewertung dieser Wirkstoffgruppe.

**Schatz H. Fazit aus den großen Diabetesstudien 2008. Blutzucker so früh wie möglich gut einstellen. MMW-Fortschr Med; 12; 42-43 /2009/**

Es handelt sich um einen Kommentar zu den vier Diabetesstudien ACCORD, ADVANCE, VADT und UKPDS.

Es ist kein Beleg dafür vorhanden ist, dass Glinide einen Zusatznutzen im Hinblick auf das Auftreten von Hypoglykämien haben. Auch der Verweis auf die genannten vier großen Diabetes-Studien führt zu keinen anderen Erkenntnissen, diesen lag im Übrigen auch eine andere Fragestellung zu Grunde.

**Gerich et al. Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. Diabetes Care; 28; 2093-2099 /2005/**

Es handelt sich um eine Publikation zur PRESERVE- $\beta$ -Studie, die vom IQWiG ausgeschlossen wurde, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus von Nateglinid widerspiegelt. Der Ausschlussgrund war, dass eine Nateglinid / Metformin-Kombinationsbehandlung als Primärtherapie ohne Metformin-Vorbehandlung durchgeführt wurde. Bei den vom IQWiG aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien wurde trotzdem jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassung behandelt werden. Die PRESERVE- $\beta$ -Studie wurde vom IQWiG als Studie mit unklarer Anwendbarkeit eingestuft.

Bei der PRESERVE- $\beta$ -Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie über zwei Jahre mit 428 Patienten. In dieser Studie wurde die Behandlung mit Nateglinid plus Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Glibenclamid plus Metformin untersucht. Die Veränderung des Körpergewichts nach 104 Wochen im Vergleich zum Beginn der Studie war ein sekundärer Endpunkt. Die Veränderung betrug für die Nateglinid/Metformin-Gruppe -0,4kg ( $\pm$  0,4kg) und war nicht statistisch signifikant, für die Glibenclamid/Metformin-Gruppe betrug der Unterschied 0,8kg ( $\pm$  0,5kg), dieser war signifikant. Im Vergleich der beiden Gruppen untereinander war der Unterschied von 1,2 kg statistisch signifikant.

Es kann nicht abgeschätzt werden, inwieweit die durch die Zulassung vorgegebene Vorbehandlung mit Metformin, die in dieser Studie nicht stattfand, die Effekte verändert hätte. Insofern kann die Studie nicht für eine Nutzenbewertung nach § 35b SGB V herangezogen werden, die sich nur auf die Anwendung eines Arzneimittels innerhalb der Zulassung beschränkt. Ferner sind aber auch unabhängig von diesem Aspekt die gefundenen Unterschiede bezüglich des Körpergewichts sehr gering und die klinische Relevanz fraglich.

In der Studie, die in die Bewertung zu Nateglinid eingeschlossen wurde, fand das IQWiG im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Veränderung des Körpergewichts.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 6. Einwand:

##### Reduktion der postprandialen Hyperglykämie durch glukosesensitive Insulinausschüttung mit Nateglinid als wichtiges Therapieziel zur Senkung der Mortalität

„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.

*[Es folgen weitere Ausführungen zum Wirkmechanismus.]*

Die von Nateglinid induzierte Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse ist glukosesensitiv, so dass mit sinkendem Blutzuckerspiegel das Ausmaß der Insulinfreisetzung abnimmt. Dagegen führt die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung oder eine Glukose-Infusion zu einer Verstärkung der Insulinsekretion. 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 [Novartis Pharma GmbH, 2009]. 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 Nüchternblutglukose-Spiegel der Blutglukosewert zwei Stunden nach einer oralen Glukosebelastung viel stärker mit dem Risiko korreliert, an jedweder Ursache oder kardiovaskulären Ereignissen zu versterben [The 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, 2007].“

#### 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 Glini-

den nachzuweisen, ansonsten handelt es sich zunächst um eine Hypothese. Daraus folgt, dass auch die zitierten Literaturstellen bezüglich postprandialen Blutglukosespiegeln 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 mellitus<sup>4</sup> zu postprandialen Hyperglykämien Folgendes:

„Neben der globalen Einstellungsqualität wird die **postprandiale Hyperglykämie** von verschiedenen Autoren aufgrund pathophysiologischer Erwägungen, epidemiologischer Untersuchungen und klinischer Studien mit

---

<sup>4</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Diabetes mellitus Typ 2, 2. Auflage 2009

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 HbA<sub>1c</sub> belegen. Dies entspricht auch der aktuellen Bewertung der American Diabetes Association (ADA) (26;86).“

**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 eingeschlosse-

nen 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.

Eine andere Beurteilung ergibt sich auch nicht aus der Zulassung des Arzneimittels. Denn mit einer Zulassung werden lediglich die „*Mindeststandards*“ einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung im Sinne des Krankenversicherungsrechts erfüllt (vgl. BSGE 89, 184, 185). Das maßgebliche Leitkriterium der Prüfung nach den arzneimittelrechtlichen Zulassungsvoraussetzungen sowohl nach europäischem als auch nach deutschem Arzneimittelrecht (AMG) ist die Arzneimittelsicherheit, die in den Dimensionen der pharmazeutischen Qualität, der (therapeutischen) Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit geprüft wird (vgl. Ziff. 13 der Präambel der Verordnung 726/2004/EG sowie § 1 AMG). Das SGB V bestimmt jedoch mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 Abs.1 SGB V, insbesondere mit den Leistungskriterien der therapeutischen Zweckmäßigkeit/Nutzen und dem Wirtschaftlichkeitsgebot i. e. S. einen Maßstab, der in der arzneimittelrechtlichen Zulassung keine Beachtung findet. Bezieht man die unterschiedlichen Zwecksetzungen des AMG und des Versorgungsrechts des SGB V in die Auslegung der §§ 2 Abs.1 Satz 3, 12 Abs.1 i. V. m. 92 Abs.1 Satz 1 3.H.S. SGB V mit ein, wird deutlich, dass die Begriffe „therapeutische Wirksamkeit“ (§ 1 AMG) und „therapeutischer Nutzen“ (§§ 12 i. V. m. 92 Abs.1 S.1 3.H.S. SGB V) nicht deckungsgleich sind (Francke/Hart, SGB 2003, 653, (660).

Das europäische wie nationale Arzneimittelrecht (im Folgenden: Arzneimittelrecht) einerseits und die Vorschriften des SGB V andererseits dienen nicht denselben Zwecken und machen demgemäß die Zulassung von Arzneimitteln zum Verkehr und die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln zu Lasten der GKV von verschiedenen Voraussetzungen abhängig. Die Vorschriften des SGB V sind auf die Gewährleistung einer therapeutischen und wirtschaftlich möglichst effizienten Verordnung von Arzneimitteln gerichtet. Das Arzneimittelrecht verfolgt dagegen den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr zu sorgen, insbesondere für deren

Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (vgl. BVerfG, NJW 1997, 3085; BSG, Urteil vom 22.07.2004, B 3 KR 21/03 R; Francke VSSR 4/2002, S.299, 300).

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

Im Zulassungsverfahren nach dem AMG geht es um den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der pharmazeutischen Qualität eines Arzneimittels. Die therapeutische Wirksamkeit nach dem AMG betrifft die Wirkungen eines Arzneimittels in Bezug auf eine medizinische Indikation. Die arzneimittelrechtliche Prüfung lässt es zu, dass die medizinischen Wirkungen an dem Patienten, worauf es sozialrechtlich ankommt, relativ weitgehend zurückgestellt werden können (als Beispiel: Beeinflussung von Surrogatparametern statt klinisch relevanter Endpunkte wie z.B. Mortalität; vgl. hierzu Francke/Hart, SGB 2003, 653, [660])

Für eine Arzneimittelprüfung reicht es demgemäß etwa aus, dass die Wirksamkeit einer Blutdrucksenkung nachgewiesen ist. Dass daraus ein sozialrechtlich relevanter Krankenbehandlungserfolg für den Patienten, also Nutzen, folgt, und dass damit ein medizinischer Standard erreicht ist, ist mit dieser Prüfung nicht schon belegt. Die therapeutische Wirksamkeit wird nicht vergleichend bewertet, weder in der Zulassung noch – in der Regel- in der Nachmarktkontrolle. So wird ein Arzneimittel nicht deswegen nicht zugelassen und die Zulassung wird nicht deswegen aufgehoben (widerrufen), weil sich gezeigt hat, dass ein anderes Arzneimittel eine höhere therapeutische Wirksamkeit in Bezug auf das gesetzte Ziel (die Indikation) erreicht (vgl. Francke/Hart, SGB 2003, 653, [660]).

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

Beschluss:

Keine Änderung

7. Einwand:

#### Verfügbarkeit von 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 [Califf, 2008]. In dieser Studie wurden 9518 Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz und erhöhtem kardiovaskulären Risiko in einem 2x2 faktoriellen 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. Erste Studienergebnisse werden für Anfang 2010 erwartet. 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.

[...]

Auch wenn die Patientenpopulation im Hinblick auf den voll entwickelten Diabetes mellitus Typ 2 in dieser Studie nicht abgebildet ist, ist es zumindest plausibel, dass eine Therapie, die in der Lage ist, kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (und damit niedrigerem Risikoprofil) zu verhindern, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auch einen Nutzen zeigen sollte. Die Grenzziehung zwischen der gestörten Glukosetoleranz und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist eine rein arbiträre. Aus unserer Sicht sollte man im Falle eines belegten Nutzens von Nateglinid für Patienten mit gestörter Glukosetoleranz einen Nutzen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht kategorisch ausschließen.“

Bewertung:

**Califf RM et al. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: Rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. Am Heart J; 156; 623-632 /2008/**

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. Die Studie soll untersuchen, 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 Nutzenbewertung nach § 35b SGB V nicht geeignet.

Die Ergebnisse dieser Studie sind inzwischen publiziert<sup>5</sup>. Es zeigt sich für Nateglinid gegenüber Placebo kein statistisch signifikanter 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 hat folglich in dieser Studie zu keinen vorteilhaften Effekten geführt.

Im Übrigen bestätigt diese Studie, dass aussagekräftige Langzeitstudien in der zugelassenen Indikation im Zeitraum seit der Zulassung durchführbar gewesen wären.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 8. Einwand:

„In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird die Therapie mit Gliniden aufgrund der Datenlage gleichberechtigt mit anderen oralen Antidiabetika empfohlen, wenn unter Metformin keine hinreichende Einstellung der Stoffwechselsituation erreicht werden kann [Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2008]. Der Praxisalltag zeigt, dass bereits heute Glinide, wie Nateglinid, einen klar umgrenzten Platz in der oralen Kombinationstherapie haben. In den vergangenen 12 Monaten betrug der Marktanteil von Nateglinid im Markt der oralen Antidiabetika rund 1,9% (IMS PharmaScope<sup>®</sup> National vom Oktober 2009). Das bedeutet, dass diese Therapie schon heute nur bei 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.“

---

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

[...]

Bewertung:

**Deutsche Diabetes Gesellschaft. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Uebersicht\\_leitlinien\\_evidenzbasiert.php](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Uebersicht_leitlinien_evidenzbasiert.php)**

In der zitierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft heißt es unter „Indikation“:

„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].“

Insofern liegt hier keine eindeutige Empfehlung vor, vielmehr wird auf das unklare Nutzen-Risiko-Verhältnis der Glinide hingewiesen. Die herangezogene Datengrundlage unterscheidet sich zudem von der des IQWiG.

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 zu-

sätzlichen 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

Insofern sind diese Ausführungen in der genannten Leitlinie konform mit der Bewertung des IQWiG. Da Studien zu patientenrelevanten Endpunkten fehlen, liegt kein Beleg für einen therapeutischen Nutzen der Glinide vor. Bezüglich möglicher Ausnahmetatbestände für bestimmte Einzelfälle ist darauf hinzuweisen, dass der G-BA in seiner Ermessensentscheidung einen Ausnahmetatbestand für Repaglinid bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorgesehen hat.

Aus der Tatsache, dass der HbA1c-Wert durch die Glinide im Vergleich zu Placebo gesenkt wird, ergibt sich kein patientenrelevanter Nutzen oder Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Beschluss:

Keine Änderung

## 9. Einwand:

### Gutachten von Prof. Dr. Helmut Schatz, Univ.-Klinik Bergmannsheil

„Nach der Markteinführung von Nateglinide in Deutschland habe ich im Jahre 2002 die Ergebnisse einer von der Firma Novartis veranlassten Anwendungsbeobachtung von Nateglinide in Kombination mit Metformin bei über 11 000 Patienten mit Typ-2-Diabetes ausgewertet. Diese Patienten waren zuvor mit Metformin - Monotherapie unbefriedigend eingestellt gewesen. Die Veröffentlichung der Anwendungsbeobachtung erfolgte im (englischsprachigen) Offiziellen Organ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Diabetesgesellschaft, Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, einer „peer-reviewed“ Zeitschrift mit einem Impact-Faktor zwischen 1.6 bis 1.9. (Schatz et al., Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 2003; 111: 262-266)

[...] Eine großer Anteil der Patienten erreichte das Ziel von einem HbA1c-Wert <7,0% und einem postprandialen Blutzucker <180 mg/dl.

Das **Körpergewicht** zeigte einen signifikanten Rückgang von 85,6 +/- 14,3 auf 84,1 +/- 13,8 kg, und der **Blutdruck** fiel von systolisch 145,7 +/- 16,0 und diastolisch 85,7 +/- 9,3 mm Hg auf 139,1 +/- 12,7 bzw. 82,7 +/- 7,5 mm Hg

Die **Verträglichkeit** dieser Kombinationstherapie war sehr gut [...].

Die **Umstellung** der mit dieser Kombination oraler Antidiabetika behandelten Patienten auf eine Therapie mit Metformin und einen Sulfonylharnstoff könnte für manche Patienten Probleme bereiten, weil dann ggf. mit einer Gewichtszunahme zu rechnen ist und die Patienten sich von der 3x täglichen Gabe (vor jeder Mahlzeit, „one meal – one tablet“) auf eine 1 oder 2 x tägliche Gabe, je nach Dosis und Art des Sulfonylharnstoffs, in ihrem Essverhalten umstellen müssen. Hypoglykämien können unter einem Sulfonylharnstoff mit einer anderen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nach einem anderen Zeitschema verlaufen. Die Umstellung erfordert daher einen zusätzlichen Schulungsaufwand. Insofern erscheint eine gewisse Übergangszeit bis zur völligen Rücknahme der Erstattungsfähigkeit von Nateglinide sinnvoll.“

## Bewertung:

Anwendungsbeobachtungen sind vom Evidenzgrad für eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln nicht ausreichend. Um die Frage nach dem Nutzen von Arzneimitteln beantworten zu können, sind valide Studiendesigns erforderlich. Aufgrund der geringeren Wahrscheinlichkeit einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse haben randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) hierbei einen hohen Stellenwert und werden international als Goldstandard bei der Arzneimittelbewertung angesehen.

Auch die Note for Guidance der EMA ist unter Abschnitt 2.3.3.3 hier unmissverständlich: „Parallel-group, randomised, double-blind, placebo- and comparator-controlled studies are necessary.“<sup>6</sup>

Bezüglich erforderlicher Umstellungen der medikamentösen Therapie ist darauf hinzuweisen, dass jegliche Form der Umstellung einer Blutzucker senkenden Therapie mit Anpassungen der Dosis, Einnahmezeitpunkte etc. verbunden ist. Es ergeben sich daraus keine Argumente, die gegen die vorgesehene Richtlinienänderung sprechen.

Beschluss:

Keine Änderung

---

<sup>6</sup> European Medicines Agency (EMA), Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes mellitus, CPMP/EWP/1080/00, 2002

### 3.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

#### 10. Einwand:

##### Therapieregime

„Repaglinid ist ein schnell und kurz wirksames Insulinsekretagogon, das sich strukturell klar von den konventionellen Sulfonylharnstoffen und Nateglinid unterscheidet. Repaglinid führt durch Schließen der ATP-abhängigen Kaliumkanäle zu einer Insulinausschüttung (Gromada 1995) und dies dosisabhängig (Owens 2000). Das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil von Repaglinid zeigt, dass die Wirkung einerseits sehr schnell einsetzt, andererseits auch nur kurz dauert, einhergehend mit einer verbesserten „first phase“ Insulinantwort (Owens 2000) und einem entsprechenden Effekt auf glykämische Parameter wie Nüchternblutzucker und HbA<sub>1c</sub> sowie auf die postprandialen Blutzuckerwerte (Tankova 2003, Rizzo 2004). Die Verbesserung der ersten Phase der Insulinsekretion ist unter Repaglinid signifikant besser als unter Glibenclamid und Glimepirid (Owens 2002, Rizzo 2004). In epidemiologischen Studien (DECODE 2001) konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen postprandialen Blutzuckerwerten und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität aufgezeigt werden.

Der Beschlussentwurf des G-BA hingegen berücksichtigt nicht die unterschiedliche Anwendung von Repaglinid und den als Alternative genannten oralen Therapieoptionen Metformin und Sulfonylharnstoffe, die sich aus dem oben dargelegten unterschiedlichen Wirkmechanismus und der unterschiedlichen Wirkdauer der entsprechenden Präparate ergibt und auch schon der Fachinformation der Präparate zu entnehmen ist (z.B. Fachinformation zu NovoNorm<sup>®</sup>, Amaryl<sup>®</sup>, Glucophage<sup>®</sup>, Diamicon<sup>®</sup>): Im Gegensatz zu den angegebenen Therapiealternativen handelt es sich bei der oralen Therapie mit Repaglinid um eine prandiale Therapie, die dem Patienten den Zusammenhang von Nahrungsaufnahme und Therapie vor Augen führt und ihm darüber hinaus eine gewisse Variation der Dosis in Abhängigkeit von der Nahrungsmenge ermöglicht. Eine Einnahme erfolgt nur, wenn auch eine Nahrungszufuhr stattfindet, während bei anderen Arzneimitteln, auch wenn sie in Zusammenhang mit einer Mahlzeit gegeben werden, eine vorab festgelegte tägliche Dosis eingenommen werden muss.

Ein Wegfall der Erstattungsfähigkeit von Repaglinid bedeutet daher einen Verlust der Möglichkeit zur Flexibilisierung der Therapie entsprechend der Nahrungsaufnahme, die gerade für ältere Menschen mit unregelmäßigem Appetit und für Menschen mit einem unregelmäßigen Tagesablauf aus beruflichen oder auch sozialen, kulturellen und religiösen Gründen einen Vorteil darstellt, da die Einnahme des Medikaments bei Auslassen einer Mahlzeit entfallen kann. In einer Studie an älteren Patienten über 65 Jahren konnte ein signifikanter Vorteil von Repaglinid gegenüber Glibenclamid hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien gezeigt werden (Papa 2006). Dieser Vorteil konnte auch während des Fastenmonats Ramadan für Repaglinid bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt werden (Embong 2001, Mafauzy 2002). Der Ersatz durch andere insulinotrope Medikamente mit festem Einnahmeschema, z.B. durch Sulfonylharnstoffe, durch die eine Anregung der Insulinausschüttung weitgehend unabhängig von einer Nahrungsaufnahme erfolgt, birgt für diese Patienten das Risiko zusätzlicher Hypoglykämien.

Darüber hinaus bereitet die prandial ausgelegte Therapie mit Repaglinid den Patienten auf die prandiale – und damit physiologischere- Insulintherapie (Bolustherapie) vor. Eine Umstellung der bereits auf Repaglinid eingestellten Patienten auf ein fest dosiertes orales Antidiabetikum bedeutet daher auch vor dem Hintergrund des immer deutlicheren Bestrebens nach einer möglichst physiologischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 einen Rückschritt, da der Bezug zwischen Nahrungsaufnahme und antiglykämischer Therapie verloren geht.

Die therapeutische Entscheidung des behandelnden Arztes für Repaglinid sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit Metformin stellt eine bewusste Entscheidung für diese Substanzklasse und gegen die konventionellen Sulfonylharnstoffe dar, wie sich aus den oben dargelegten Gründen ergibt.

[...]

Der Vorteil von Repaglinid als prandiale Therapiemöglichkeit erlaubt eine flexiblere und auf die Lebensumstände anpassbare Behandlung des Diabetes. Dieser Vorteil wurde auch durch das NICE anerkannt und eine entsprechende Empfehlung ausgesprochen. Demzufolge sollte Repaglinid für Menschen mit Typ 2 Dia-

betes in Betracht gezogen werden, die einen unregelmäßigen Tagesablauf haben, um sie somit beim Erreichen ihrer individuellen Zielwerte zu unterstützen (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, NICE clinical guideline 2009).

Aus medizinischen Gründen würde daher ein Großteil dieser Patienten nicht auf Metformin oder die konventionellen Sulfonylharnstoffe umgestellt werden, sondern eher auf einen DPP4-Hemmer, ein Glitazon, ein GLP-1-Mimetikum oder Insulin.“

#### Bewertung:

In dem Einwand wird das pharmakologische Wirkprinzip erläutert. 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 Morbidität und Mortalität unter einer Therapie mit Repaglinid nachgewiesen wird. In keiner der vom IQWiG bewerteten Studien wurde die Zielgröße Mortalität oder Morbidität in Form der Vermeidung von Folgekomplikationen als Endpunkt untersucht.

Die postprandiale Blutzuckersenkung ist ein Surrogatparameter. Ein sich daraus möglicherweise ergebender Zusatznutzen von Repaglinid im Hinblick auf die genannten patientenrelevanten Endpunkte wie Morbidität, Mortalität und Lebensqualität ist anhand direkt vergleichender klinischer Studien unter Anwendung von Repaglinid nachzuweisen, ansonsten handelt es sich zunächst um eine Hypothese. Mit der Begründungserwägung, dass der therapeutische Nutzen der Glinide wegen des Fehlens von aussagekräftigen wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Endpunktstudien nicht als nachgewiesen angesehen werden kann, werden im Gegenschluss auch keine unzumutbaren Anforderungen an die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Regelungskontext des SGB V gestellt.

Zwischen der Markteinführung der Glinide im Jahre 1998 (Repaglinid) bzw. 2001 (Nateglinid) und dem Beschluss des G-BA zur Regelung ihrer Verordnungsfähigkeit ist ein Zeitraum von 9 bis 12 Jahren verstrichen, mithin ein Zeitraum, der ausgereicht hätte, die erforderlichen Studien durchzuführen.

Dasselbe gilt für die behaupteten möglichen Vorteile von Repaglinid durch eine größere Flexibilität der Therapie. Dies ist durch randomisierte, kontrollierte Studien zu belegen. Dieser Aspekt müsste sich dann z.B. beim Endpunkt „Lebensqualität“ widerspiegeln. Ansonsten bleibt auch dieses zunächst hypothetisch.

**Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB, Purrello F, Paolisso G. Safety of Type 2 Diabetes Treatment With Repaglinide Compared With Glibenclamide in Elderly People. Diabetes Care 2006;29:1918-20**

Diese Studie wurde vom IQWiG ausgeschlossen, da die Studiendauer kürzer als 24 Wochen war.

Der Ausschluss von Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen ist sachgerecht (siehe dazu auch Bewertung zu Einwand 4).

**Embong MB. Lower risk of hypoglycemia with repaglinide compared to glibenclamide during Ramadan fasting in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Vol. 50 (Supplement 2), A434, 2001**

Auch für diese Studie gilt, dass eine Bewertung des therapeutischen Nutzens hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien nicht mit hinreichender Sicherheit erfolgen kann. Die Studiendauer betrug 14 Tage. Es sind jedoch auch weitere methodische Schwächen vorhanden.

**Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of Type 2 diabetes during Ramadan fasting. Diabetes Res Clin Pract, Vol. 58 (1), 45-53, 2002**

Es handelt sich um eine Publikation zu derselben Studie.

**NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE clinical guideline 87 Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes /2009/**

Im Technology assessment report<sup>7</sup> zur Leitlinie heißt es auf S. 36:

“A newer group of secretagogues is the meglitinide analogues, including nateglinide and repaglinide, but these are used far less than the sulphonylureas. They bind to the same receptor, but are less potent than the sulphonylureas. They are shorter-acting, and have been suggested for controlling postprandial hyperglycaemia, perhaps in combination with a long-acting insulin.”

Eine evidenzbasierte Bewertung von Repaglinid oder Nateglinid erfolgt nicht. Aus der beschreibenden Darstellung dieser Wirkstoffgruppe in der Leitlinie ist nicht erkennbar, dass das NICE für diese Substanzgruppe anhand von Ergebnissen klinischer Studien einen relevanten Nutzen oder Zusatznutzen festgestellt hat.

An anderer Stelle (S. 51) wird noch erwähnt, dass die Glinide in Großbritannien kaum angewendet werden.

Beschluss:

Keine Änderung

---

<sup>7</sup> NICE short clinical guideline 87 appendices – Type 2 diabetes: newer agents

## 11. Einwand:

### Nutzen und Wirksamkeit von Repaglinid

„Der blutzuckersenkende Effekt von Repaglinid unterscheidet sich laut der Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht statistisch signifikant vom blutzuckersenkenden Effekt von Sulfonylharnstoffen oder Metformin (siehe Abbildung 1; Studien berücksichtigt in IQWiG Abschlussbericht A05-05C). Ebenso kommt ein Cochrane Review zu dem Ergebnis, dass Repaglinid einen ähnlichen Einfluss auf die Blutzuckersenkung hat wie Metformin (Black 2007).

Der in der Nutzenbewertung durch das IQWiG erhobene Vorwurf der fehlenden Endpunktdaten unter Repaglinid erstreckt sich leider derzeit auf alle antidiabetischen Substanzen. So berechtigt diese Forderung nach entsprechenden Studien auch sein mag, derzeit kann sie von keiner Substanz erfüllt werden.

Die Daten für Metformin beziehen sich nur auf eine sehr kleine Subgruppe der UKPDS (UKPDS 1998), in der Proactive Studie (Dormady 2005) wurde der primäre Endpunkt für Pioglitazon verfehlt.

[Abb. 1]

Repaglinid ist zum Zweck der Senkung des Blutzuckers damit nicht weniger geeignet als die Vergleichssubstanzen. Laut der Beurteilung durch NICE ist Repaglinid sogar effektiver in der Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als Nateglinid (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions). Dieses Ergebnis wird ebenfalls im Cochrane Review „Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus“ beim Vergleich der beiden Glinide festgestellt (Black 2007).

Der Langzeit-Blutzuckerwert (HbA<sub>1c</sub>) ist bei der Einstellung einer Diabetestherapie in der Regel der Parameter, an dessen gemessenem Wert sich eine Fortfüh-

nung, Intensivierung oder Umstellung der Therapie ausrichtet. Über den Zusammenhang zwischen Langzeit-Blutzuckerwert, Risiken für den Patienten und Folgekosten besteht in der Fachwelt weitgehend Konsens. So richten sich die Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Intensivierung einer Diabetestherapie auch entscheidend an der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes aus. Daher ist die Folgerung, Repaglinid sei trotz nicht signifikant unterschiedlicher Effekte auf die Senkung des Blutzuckers im Vergleich zu anderen Therapieoptionen unzweckmäßig, nicht haltbar. Statthaft wäre ein Vergleich der Tagestherapiekosten der verschiedenen Therapieoptionen, nicht jedoch die Diskreditierung einer wirksamen Therapie als „nutzlos“. Ein Vergleich der Tagestherapiekosten müsste selbstverständlich die vollen Arzneikosten, einschließlich der bei einer Therapie mit Humaninsulin notwendigen Blutzuckerteststreifen, berücksichtigen.

Aktuelle Studien wie die ACCORD und ADVANCE Studie (ACCORD 2008, ADVANCE 2008) belegen, dass für die Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie Gesamtmortalität nicht nur die alleinige Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes eine Rolle spielt. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer blutzuckersenkenden Therapie haben ein ebenso hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis wie Patienten mit einem stattgehabten Myokardinfarkt (Schramm 2008). Daher sind Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten anzusehen. Eine Therapie des Diabetes mellitus sollte nicht nur den reinen blutzuckersenkenden Effekt einer Substanz berücksichtigen, sondern auch vermeiden, dass die Therapie als solches einen negativen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko der zu behandelnden Patienten hat. Hier konnte eine aktuelle, auf dem diesjährigen Amerikanischen Diabetes Kongress (ADA) veröffentlichte epidemiologische Studie aus Dänemark über 9 Jahre einen deutlichen Unterschied hinsichtlich des Risikos für einen Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis zwischen Repaglinid und konventionellen Sulfonylharnstoffen aufzeigen. Bezogen auf Metformin lag die Hazard Ratio für alle konventionellen Sulfonylharnstoffe über 1, während die Hazard Ratio für Repaglinid mit 0.77 (0.58-1.04) deutlich günstiger war (Schramm 2009). In diesem Zusammenhang sei auch nochmals auf die Verbesserung von postprandialen Blutzuckerwerten unter der Therapie mit Repaglinid (im Verhältnis zu Glibenclamid) sowie auf den in epidemiologischen Studien eindeutig gezeigten Zusammenhang zwischen postprandialen Blutzuckerwerten und kardiovaskulären Ereignissen hingewiesen.

Darüber hinaus ist Repaglinid für Patienten mit einer Niereninsuffizienz, auch über einer Kreatininclearance von 25 ml/min, häufig die einzige Therapiealternative im Bereich der oralen Antidiabetika. Die zwar ebenfalls bis zu einer Kreatininclearance von 25 ml/min zugelassene Acarbose stellt aufgrund der sehr häufigen, die Therapie limitierenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, bei vielen Patienten keine effektiv wirksame Therapiealternative dar. Die Substanzklasse der Glitazone scheidet bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz und einem damit bereits erhöhten Osteoporoserisiko aufgrund der erhöhten Frakturgefährdung unter den Glitazonen aus, da entsprechend der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Osteologie bei diesen Patienten jegliche Medikamente, die das Osteoporoserisiko erhöhen können, vermieden werden sollen (DVO 2006). Wenn dieses therapeutisch nicht möglich ist, müssen entsprechende prophylaktische Maßnahmen, die neben der Gabe von Calcium und Vitamin D auch Bisphosphonate einschließen, getroffen werden, die dann unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten wieder mit deutlichen erhöhten Tagestherapiekosten einhergehen.“

#### Bewertung:

Für Metformin und Sulfonylharnstoffe ist die Datenlage durch die Langzeitstudie UKPDS bezüglich patientenrelevanter Endpunkte insgesamt besser.<sup>8,9,10</sup>

Zu diesen Wirkstoffgruppen liegt Evidenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor, unter anderem zu diabetesbedingten Folgekomplikationen und diabetesbedingten Todesfällen sowie zur Gesamtsterblichkeit.

Unter Metformin kommt es insbesondere zu einer Reduktion makrovaskulär und mikrovaskulär bedingter Komplikationen und der diabetesbedingten Mortalität sowie der Gesamtsterblichkeit. Dies wurde an übergewichtigen Typ 2-Diabetikern

---

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

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

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

gezeigt. Unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin werden mikrovasculäre Komplikationen reduziert.

Im IQWiG-Abschlussbericht zu den Gliniden fanden sich zu den meisten vorab definierten Zielgrößen, darunter auch Morbidität, Mortalität und Lebensqualität keine relevanten Studien. Insofern konnte diesbezüglich kein Nutzen der Glinide festgestellt werden.

Mit der Begründungserwägung, dass der therapeutische Nutzen der Glinide wegen des Fehlens von aussagekräftigen wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Endpunktstudien nicht als nachgewiesen angesehen werden kann, werden im Gegenschluss auch keine unzumutbaren Anforderungen an die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Regelungskontext des SGB V gestellt.

Zwischen der Markteinführung der Glinide im Jahre 1998 (Repaglinid) bzw. 2001 (Nateglinid) und dem Beschluss des G-BA zur Regelung ihrer Verordnungsfähigkeit ist ein Zeitraum von 9 bis 12 Jahren verstrichen, mithin ein Zeitraum, der ausgereicht hätte, die erforderlichen Studien durchzuführen.

Dass gemessene HbA<sub>1c</sub>-Werte bei Therapieentscheidungen und der Einstellung einer Blutzucker senkenden Behandlung eine wichtige Rolle spielt, wird nicht bestritten. Jedoch ist allein der blutzuckersenkende Effekt der Glinide, auf Basis dessen die Zulassung erteilt wurde, für die Feststellung eines therapeutischen Nutzens im Sinne des SGB V hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nicht ausreichend (siehe auch Bewertung zu Einwand 6).

Wie der Stellungnehmer selber ausführt, spielt für die Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie Gesamtmortalität nicht nur die alleinige Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes eine Rolle und eine Therapie des Diabetes mellitus sollte nicht nur den reinen blutzuckersenkenden Effekt einer Substanz berücksichtigen.

Vielmehr sind wirkstoffspezifische Eigenschaften maßgeblich, so dass die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte für den jeweiligen Wirkstoff anhand klinischer Studien nachgewiesen werden muss.

Daher ist es auch unerheblich, ob sich Repaglinid und Nateglinid untereinander im Effekt hinsichtlich der Blutzuckersenkung unterscheiden.

**Schramm T K, G Gislason, A Vaag, Jeppe N Rasmussen, F Folke, ML Hansen, EL Fosbol, CH Jørgensen, ML Norgaard, L Køber, C Torp-Pedersen. Differences in Risk of Cardiovascular Death according to Type of Oral Glucose-Lowering Therapy in Patients with Diabetes: A Nationwide Study. 69th Scientific Sessions, Document ID: 1041ADA09D1**

Hierzu liegt nur ein Abstract vor, der nicht näher bewertet werden kann. Es handelt sich jedoch nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie, sondern um eine Register-Studie.

**Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd JJ, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD004654.DOI: 10.1002/14651858.CD004654.pub2.**

Die Autoren des Cochrane Reviews kommen zu folgender Schlussfolgerung:

“Meglitinides may offer an alternative oral hypoglycaemic agent of similar potency to metformin, and may be indicated where side effects of metformin are intolerable (in particular persistent diarrhoea) or where metformin is contraindicated. However, there is no evidence available yet to indicate what effect meglitinides will have on important long-term outcomes, in particular, on mortality. Meglitinides do appear to result in more hypoglycaemia and weight gain than metformin, and are substantially more expen-

sive. For metformin, there is long experience of use in many patients with type 2 diabetes mellitus and serious side effects are rare. As yet, the experience with meglitinides in terms of adverse events is limited.”

Die Autoren konnten wie das IQWiG keine Studien zu den Endpunkten Mortalität und diabetesbedingten Folgekomplikationen identifizieren. Vor diesem Hintergrund kommen sie zu der vage formulierten Schlussfolgerung, dass Glinide eine Alternative bieten könnten, wenn Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist. Sie weisen jedoch darauf hin, dass keine Evidenz zu wichtigen Langzeit-Endpunkten, insbesondere zur Mortalität, vorhanden ist. Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme treten im Vergleich zu Metformin häufiger auf und die Kosten sind deutlich höher. Für Metformin liegen Langzeiterfahrungen vor.

Zum Endpunkt „Lebensqualität“ wurden zwei Studien zu Repaglinid in das Review einbezogen, in denen Informationen zu dieser Zielgröße vorlagen. Anhand dieser Studien konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Hinsichtlich der Anwendung von Repaglinid bei Niereninsuffizienz ist festzustellen, dass in den meisten vom IQWiG untersuchten Studien Patienten mit Niereninsuffizienz explizit ausgeschlossen waren, obwohl diese Patientengruppe ein besonderes Risiko für Folgekomplikationen hat. Für die leichte bis mäßige Niereninsuffizienz stehen verschiedene andere Therapieoptionen wie zum Beispiel Sulfonylharnstoffe oder auch Insuline zur Verfügung (siehe dazu auch tabellarische Übersicht im IQWiG-Abschlussbericht, S. 142-144). Der G-BA hat daher nur für die schwere Niereninsuffizienz einen Ausnahmetatbestand festgelegt.

Beschluss:

Keine Änderung

## 12. Einwand:

### Wirtschaftlichkeit der Therapie mit Repaglinid

„Der Beschluss, Repaglinid - trotz erwiesener Wirksamkeit bei der Senkung erhöhter Blutzuckerspiegel – nicht in jedem indikationsgemäß angewendeten Fall zu erstatten, führt in Anbetracht der Kosten für die Therapiealternativen voraussichtlich zu deutlichen Mehrkosten für die Versichertengemeinschaft. Durch den Markteintritt generischer Produkte (mit dem Markteintritt von Generika ist mit Beginn 2010 zu rechnen; EMEA: Committee for Medicinal Products for Human Use Summary of Positive Opinion for REPAGLIND TEVA, REPAGLINID KRKA) erhöht sich das Risiko von Mehrkosten durch erzwungene Umstellungen noch weiter. Hinzu kommt, dass bereits heute weit über die Hälfte der ausgelieferten Packungen von Repaglinid Importware sind. Darüber hinaus ist zu beachten, dass über zwei Drittel der Patienten, die Repaglinid erhalten, bereits zusätzlich mit weiteren Wirkstoffen behandelt werden. Dies führt im Fall einer erzwungenen Umstellung mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Therapie mit einem teureren oralen Antidiabetikum als Repaglinid oder auf eine Therapie mit Insulin (inkl. Blutzuckerteststreifen).“

[...]

## Bewertung:

Für die Entscheidung des G-BA zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit der Glinide ist, wie bereits ausgeführt, der fehlende Nachweis eines therapeutischen Nutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte maßgeblich.

## Beschluss:

Keine Änderung

## 13. Einwand:

### Glykämische Kontrolle im Versorgungsalltag

„Neben den positiven Ergebnissen in klinischen Studien hat Repaglinid auch im Versorgungsalltag, in dem keine streng kontrollierten Bedingungen wie im Umfeld einer klinischen Studie vorherrschen, Wirksamkeit und Nutzen bewiesen. Die Wirksamkeit von Repaglinid allein oder in Kombination mit anderen Blutzucker senkenden Medikamenten in der klinischen Praxis wird durch eine große Studie mit rund 6.000 Patienten gestützt (Landgraf 2000).“

[...]

#### Bewertung:

Bei der vorgelegten Studie Landgraf 2000 handelt es sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Sie ist methodisch für eine Nutzenbewertung nicht geeignet.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 14. Einwand:

##### Behandlungszufriedenheit

In § 35 b SGB V zur Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln ist mit dem GKV-WSG eindeutig festgelegt worden, dass auch die Belange der Patienten zu berücksichtigen sind. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Patienten die Handhabung von Repaglinid als einfach und angenehm betrachten und dass sich die Behandlungszufriedenheit während einer Therapie mit Repaglinid verbessert (Bech 2003; Bonneville 2001; Faure 2002).

#### Bewertung:

Es kann dahinstehen, ob es sich bei der Behandlungszufriedenheit um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, denn in jedem Fall entsprechen die zitierten Studien nicht den Einschlusskriterien des IQWiG. Entweder war die Studiendauer zu kurz oder es handelt sich nicht um RCTs.

Beschluss:

Keine Änderung

15. Einwand:

IQWiG Methodik: Feststellen des Zusatznutzens

„Auf Seite 8 der „Tragenden Gründe zum Beschluss“ wird die Bewertung durch das IQWiG zitiert, die keinen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen festgestellt hatte. Die daraus abgeleitete Folgerung, dass die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen, Metformin oder Insulin daher zweckmäßiger sei, ist nicht haltbar, da für diese Wirkstoffe keine positiven Nutzenbewertungen des IQWiG vorliegen. Eine Begründung für die postulierte Überlegenheit wird nicht gegeben.

Für eine nach IQWiG-Methodenpapier 3.0 durchgeführte Nutzenbewertung muss für die Feststellung eines Belegs für einen Nutzen oder Zusatznutzen eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- a) Meta-Analyse mehrerer Studien mit endpunktbezogener geringer Ergebnisunsicherheit mit entsprechendem statistisch signifikanten Effekt
- b) Mindestens zwei voneinander unabhängige Studien mit endpunktbezogener geringer Ergebnisunsicherheit mit entsprechendem statistisch signifikanten Effekt
- c) Nutzenbeleg aus lediglich einer Studie. Hier bestehen besondere Anforderungen an diese Studie und deren Ergebnisse (EMA 2001) wie interne und externe Validität, klinische Relevanz, statistische Signifikanz, Datenqualität und interne Konsistenz.

Weder aus der Nutzenbewertung A05-05C des IQWiG noch aus den „Tragenden Gründen zum Beschluss“ des G-BA geht hervor, worauf sich der belegte Nutzen der therapeutischen Alternativen begründet. Da sich die Nutzenbewertung für Repaglinid auf die Nutzenbewertung des IQWiG stützt, muss für die Bewertung des Nutzens der durch den Beschluss bevorzugten alternativen Therapieoptionen dieselbe Systematik angewendet werden. Falls der Gemeinsame Bundesausschuss sich in der positiven Bewertung dieser Wirkstoffe ausschließlich auf die Ergebnisse einer einzigen Studie (UKPDS) stützt, so müssten für diese Studie die unter Punkt c) oben genannten Kriterien erfüllt sein. Hierzu liegen allerdings keine beurteilenden Unterlagen vor. Die Behauptung, Repaglinid sei Sulfonylharnstoffen, Metformin oder Insulin therapierelevant unterlegen, ist daher methodisch nicht haltbar.“

#### Bewertung:

Siehe dazu auch Bewertung zu Einwand 11.

Der Langzeitstudie UKPDS, in der etwa 4000 Patienten über durchschnittlich 10 Jahre beobachtet wurden, kommt für die Diabetes-Therapie eine besondere Bedeutung zu. Die Ergebnisse dieser Studie belegen den Nutzen von Metformin und Sulfonylharnstoffen sowie einer Insulinbehandlung bezüglich Effekten auf patientenrelevante Endpunkte.

Die Ergebnisse zeigen für die Metformin-Behandlung bei übergewichtigen Patienten eine Überlegenheit im Vergleich zu einer konventionellen Behandlung hinsichtlich diabetesbezogener Folgekomplikationen (makrovaskulär und mikrovaskulär) und Sterblichkeit, der Gesamtsterblichkeit und für Myokardinfarkte. Im Vergleich zu einer intensivierten Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin wurde eine Überlegenheit bezüglich diabetesbezogener Komplikationen und der Gesamtsterblichkeit nachgewiesen. Vorteile einer Behandlung mit Metformin wurden auch in einem Cochrane Review festgestellt.

Unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin werden mikrovaskuläre Komplikationen reduziert.

Auf dieser Grundlage werden Metformin und Sulfonylharnstoffe in Leitlinien als Mittel der ersten Wahl beziehungsweise als Zweitlinientherapie empfohlen. Der Stellenwert dieser Substanzen ist hinlänglich bekannt. Dasselbe gilt für den therapeutischen Nutzen einer Insulintherapie.

Beschluss:

Keine Änderung

### 3.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

#### 16. Einwand:

##### Fehlerhafter Bericht des IQWiG als Grundlage der Entscheidung des G-BA

„Eine Plausibilitätskontrolle der AG des Unterausschuss Arzneimittel des G-BA ist grundsätzlich nicht in der Lage, Defizite des IQWiG-Abschlussberichtes zuverlässig aufzudecken. Im Gegensatz zu einer einfachen Plausibilitätskontrolle hätte eine adäquate und umfassende Qualitätskontrolle des IQWiG-Berichtes dabei u.a. die im folgenden benannten Defizite feststellen müssen:[siehe nachfolgende Einwände]“

#### Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Die vom G-BA in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen an die Überprüfung von IQWiG-Empfehlungen auf deren Plausibilität finden ihre Rechtfertigung in der gesetzlich vorgeschriebenen Unabhängigkeit des IQWiG einerseits und seiner Fachkompetenz andererseits. Die Verpflichtung des G-BA, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs.3a SGB V gegen den IQWiG-Bericht vorgetragene Einwände zu bewerten, stellt zudem sicher, dass die nach Auffassung des Einwänders im Rahmen einer Qualitätskontrolle zu prüfenden Gesichtspunkte hinreichend gewürdigt werden. In dieser rechtlichen Beurteilung sieht sich der G-BA durch das Urteil des SG Berlin vom 13.01.2010, Az.: S 83 KA 588/07, S.13 des Urteilsumdrucks bestätigt.

#### Beschluss:

Keine Änderung

## 17. Einwand:

### Inkonsistente Arbeits- und Entscheidungsgrundlage durch unklare und inkonsistente Priorisierung des G-BA

„Das IQWiG bearbeitet die vom G-BA erteilten Aufträge im Themenfeld Diabetes teilweise parallel, teilweise nacheinander; etliche Fragestellungen werden überhaupt nicht bearbeitet. Vor allem durch das sequentielle Bearbeiten kommt es zu einer Verzerrung sowohl der Bewertungssituation beim IQWiG als auch der Entscheidungssituation beim G-BA, die letztlich zu falschen Wertungsgrundlagen und damit Bewertungen führt. Die Folge sind inkonsistente Festlegungen des G-BA.

Jede Nutzenbewertung ordnet die zu bewertende Therapie in für die Erkrankung zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen ein. Diese Einordnung wird für die Wertung der Autoren eines Nutzenbewertungsberichtes gebraucht, um die Relevanz von Zusatznutzen letztlich einstufen zu können. Die IQWiG-Berichte nennen z. B. für die Therapie des Typ-2-Diabetes verschiedene Wirkprinzipien und Wirkstoffe, so u.a. die Wirkprinzipien orale Antidiabetika, Insulin und weitere. Eine Besonderheit bei den Gliniden ist dabei die Situation bei niereninsuffizienten Patienten, wo der IQWiG-Bericht davon ausgeht, dass mit den Glitazonen eine alternative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht. Die Entscheidung des G-BA über den Verbleib dieser Medikamentengruppe in der Arzneimittel-Richtlinie steht jedoch zur Zeit noch aus. Zur Zeit liegen dem G-BA auch noch weitere verschiedene Beschlussentwürfe für Arzneimittelrichtlinien vor, bei deren Umsetzung es zu einem Ausschluss verschiedener anderer Diabetes-Medikamente kommen könnte. Das IQWiG geht also in seinem Bericht von der im konkreten Szenario möglicherweise unzutreffenden Situation aus, dass bestimmte Therapieoptionen verfügbar sind. Mit deren Wegfall wäre aber der Wertung des IQWiG über die Bedeutung der Glinide die Grundlage entzogen. Sowohl durch die vom G-BA vorgenommene Priorisierung der Aufträge selber, als auch durch die zeitliche Abfolge der Bearbeitung der IQWiG-Aufträge, sowie durch die nachzeitige Beschlussfassung des G-BA zu verschiedenen Nutzenbewertungen entsteht letztlich das Problem, dass die Entscheidungen inhaltlich in Bezug auf die Wertungen unkoordiniert sind.

*Durch den vorstehend geschilderten Sachverhalt wird deutlich, dass sowohl für die einzelnen Nutzenbewertungsverfahren, als auch für den Bereich der Nutzenbewertung als Ganzes eine übergreifende Abstimmung über Fach- und Interessengruppen hinweg fehlt. Nur durch eine solche Abstimmung, die methodisch durch ein Scopingverfahren abgebildet werden kann, können jedoch die relevanten Faktoren identifiziert und diskutiert werden, die für konsistente und ausgewogene Entscheidungen benötigt werden.“*

#### Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Der Stellungnehmer verkennt, dass der Gemeinsame Bundesausschuss bereits bei der Vergabe der Aufträge zur Nutzenbewertung nach Wirkstoffen und Indikationen unterschieden hat. Diese differenzierte Auftragserteilung ist auch unter Berücksichtigung international vorliegender medizinischer Erkenntnisse nachvollziehbar. Vor diesem Hintergrund ist es sachlich gerechtfertigt, dass das IQWiG die Aufträge nacheinander bearbeitet und die Empfehlungen des IQWiG, getrennt nach Wirkstoffen und Indikationen, in die AM-RL umgesetzt werden.

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezog sich auf den Vergleich einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid beziehungsweise Repaglinid bei Patienten mit Typ 2-Diabetes jeweils gegen Placebo oder keine Behandlung und gegenüber einer anderen blutzuckersenkenden medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapie. Bewertet werden sollte darüber hinaus die langfristige Behandlung mit Nateglinid und Repaglinid untereinander.

Es ist daher unerheblich, dass das IQWiG in Kapitel 1 des Abschlussberichts auf verschiedene mögliche Therapieoptionen beim Typ 2-Diabetes wie orale Antidiabetika oder Insulin eingeht. Denn hierbei handelt es sich um allgemeine, einleitende Erläuterungen zu Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2. Die Zielstellung des Auftrags, in diesem Fall der Vergleich der Glinide mit anderen Behandlungsoptionen oder Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis klinischer Studien, bleibt davon unberührt.

Hinsichtlich des Einsatzes von Gliniden bei niereninsuffizienten Patienten hat der G-BA im Übrigen im Rahmen seiner Ermessensentscheidung einen entsprechenden Ausnahmetatbestand für Repaglinid vorgesehen.

Ein Scoping-Verfahren ist gesetzlich nicht geboten.

Beschluss:

Keine Änderung

18. Einwand:

Selektive Evidenzauswahl des IQWiG steht im Widerspruch zu den Festlegungen des G-BA

„Der G-BA beschreibt in seiner Verfahrensordnung, dass er in Arzneimittelbewertungen gemäß dem Prinzip der „bestverfügbaren Evidenz“ vorgeht und so, abhängig von der Fragestellung, nicht nur sogenannte Level-I-Evidenz (u.a. randomisiert-kontrollierte Studien, RCT) in die Analysen einbeziehen will<sup>11</sup>. Der G-BA stellt damit auf das international konsentiert Vorgehen ab, die Evidenz in Abhängigkeit vom jeweils betrachteten Outcome zu suchen (sog. PICO-Schema<sup>12</sup>), und dabei die Suche bis zu dem Evidenzlevel auszudehnen, an dem ausreichend Evidenz für den jeweils betrachteten Outcome verfügbar ist („bestverfügbare Evidenz“). Das IQWiG hat sich gemäß der Verfahrensordnung des G-BA an die Vorgaben der VO des G-BA zu halten<sup>13</sup>.

---

11 G-BA-VO, Kapitel 4, Abschnitt 2, Titel 2; § 7 Abs. 1-5

12 Bekkering GE, Kleijnen J. Verfahrensweisen und Methoden zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Dtsch.Med.Wochenschr. 2008 Dec;133 Suppl 7:S225-46.

13 G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 4, § 16 Abs. 2

Das IQWiG missachtet jedoch dieses Prinzip und damit auch die Forderung des SGB V nach „internationalen Standards der EbM“, wenn es in seinem Abschlussbericht auf S. 10 die folgende Festlegung trifft:

„Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.“<sup>14</sup>

Auf der Basis dieser vom IQWiG willkürlich vorgenommenen Festlegung kommt es de facto zu einem Ausschluss aller Evidenz außer bestimmter RCTs.

[...]

*Die Tatsache, dass die Prüfung durch den G-BA hier zu keiner Monierung geführt hat, muss als Verfahrensfehler gewertet werden, der rechtlich zu beanstanden ist. Die vom IQWiG durchgeführte Recherche und Quellenauswahl muss somit als hochgradig selektiv und verzerrend betrachtet werden, was zu einem methodisch bedenklichen Selektions-Bias führt. Die Aussagen des für die AMR zugrunde gelegten Berichtes sind somit eben-falls als verzerrt einzustufen.“*

#### Bewertung:

Es entspricht den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, bei der Bewertung einer medizinischen Behandlung randomisierte, kontrollierte klinische Studien oder systematische Reviews von randomisierten Studien als „Goldstandard“ primär zu berücksichtigen. Randomisierte, kontrollierte Studien sind im Hinblick auf einen Vergleich von Gliniden mit anderen Therapieoptionen durchführbar. Das methodische Vorgehen des IQWiG, ausschließlich RCTs in die Bewertung einzubeziehen, ist sachlich richtig und steht im Übrigen auch in Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des G-BA sowie mit dem in § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V

---

<sup>14</sup> IQWiG-Abschlussbericht, S. 10

festgelegten Versorgungsstandard. In dieser rechtlichen Beurteilung sieht sich der G-BA durch das Urteil des SG Berlin vom 13.01.2010, Az.: S 83 KA 588/07, S.14 ff. des Urteilsumdrucks bestätigt.

Es besteht kein Anlass, in der Nutzenbewertung von diesem für die Arzneimittelbewertung etablierten Standard abzuweichen.

Da das IQWiG seine Bewertung auf Basis von Primärstudien durchführt, können systematische Übersichtsarbeiten nicht in die Literaturrecherche eingeschlossen werden. Die Literatursuche bezieht jedoch auch Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen ein.

Auch die Note for Guidance der EMA ist unter Abschnitt 2.3.3.3 hier unmissverständlich: „Parallel-group, randomised, double-blind, placebo- and comparator-controlled studies are necessary.“<sup>15</sup>

Beschluss:

Keine Änderung

19. Einwand:

Mängel des IQWiG-Berichtes wegen Verstoß gegen Regelungen des SGB V und Aspekte fehlender Transparenz in der Zusammenarbeit G-BA / IQWiG

„Der IQWiG-Bericht weist weitere Probleme auf. Entgegen den Anforderungen des § 35 b Abs. 1 S. 6 SGB V finden sich neben der nur im Ansatz ausgearbeite-

---

<sup>15</sup> European Medicines Agency (EMA), Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes mellitus, CPMP/EWP/1080/00, 2002

ten Beauftragung zu dieser Nutzenbewertung keine Aufzeichnungen über die stattgefundene Auftragskonkretisierung zwischen G-BA und IQWiG gemäß der VO des G-BA.<sup>16</sup>

Ferner finden sich keinerlei Informationen zur Teilnahme von IQWiG-Mitarbeitern an Sitzungen des Unterausschusses Arzneimittel (UA AM) des G-BA, weder im IQWiG-Abschlussbericht, noch in den zur Stellungnahme versandten Dokumenten des G-BA. Da die IQWiG-Mitarbeiter im Rahmen einer „Soll“-Regelung an den Sitzungen des UA AM beteiligt werden, muss hier aber von einer regelhaften Anwesenheit ausgegangen werden.<sup>17</sup>

[...]

*Der Bericht des IQWiG weist aus Sicht des vfa aufgrund der zuvor genannten Sachverhalte erhebliche Mängel auf, die in der Folge zu einer rechtlich bedenklichen Entscheidung des G-BA führen. Dokumente, die den Gang der Arbeit in diesem Verfahren nach-vollziehbar machen, sollten vollständig veröffentlicht werden.“*

#### Bewertung:

Es gibt keine inoffiziellen Absprachen zwischen IQWiG und G-BA über die Gestaltung der Nutzenbewertung zu den Gliniden.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 20. Einwand:

---

<sup>16</sup> G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 3, § 10 Abs. 2 in Verbindung mit Abschnitt 2, § 5 Abs. 4

<sup>17</sup> G-BA-Geschäftsordnung, Abschnitt D, § 19 Abs. 4

## Unvollständige Darlegung der Materialien des G-BA

„Gemäß der Regelungen der VO des G-BA zum „Verfahren für die Abgabe von Stellungnahmen“ sollen die vom G-BA vorzulegenden Dokumente „Daneben [...] eine zusammenfassende Dokumentation des Beratungsverfahrens in seinem jeweiligen Stand umfassend darstellen und insbesondere eine Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen [...] sowie eine Auswertung eingeholter Gutachten enthalten“.<sup>18</sup>

Die gemäß der VO des G-BA darzulegenden Materialien fehlen in dem an den vfa zugesandten Schriftsatz, es wurden lediglich die „Tragenden Gründe“ mit zugesandt. Die gemäß der Regelung des G-BA darzulegenden Materialien müssen aus Sicht des vfa mindestens die für die in den Tragenden Gründen benannten Termine erstellten Protokolle der Arbeitsgruppen und des UA AM des G-BA enthalten, sowie alle zu diesen Sitzungen vorgelegten Beratungsunterlagen, und die entsprechenden Protokolle aus den öffentlichen und nicht-öffentlichen Sitzungen, in denen diese Bewertungsverfahren beraten wurden. Nur so kann nachvollzogen werden, was der Gegenstand der Diskussion war, und welche Entscheidungskriterien ggf. in Ansatz gebracht wurden.

[...]

*Das Stellungnahmeverfahren ist mangels Vorlage entsprechender Dokumente gemäß der G-BA-VO zum jetzigen Zeitpunkt als fehlerhaft zu bewerten und muss nach Vorlage aller entsprechenden Unterlagen neu eingeleitet werden.“*

### Bewertung:

In den tragenden Gründen wird ausgeführt, dass zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation darstellen, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA). Anhand der zur Verfügung gestellten Dokumentation kann nachvollzogen werden, aufgrund welcher Erwägungen der G-BA zu dem zur Anhörung gestellten Entwurf für eine Änderung der AM-RL gelangt ist.

---

<sup>18</sup> G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 3, § 10 Abs. 2 in Verbindung mit Abschnitt 2, § 5 Abs. 4

Beschluss:

Keine Änderung

21. Einwand:

Unzutreffender Ausschluss von Studien durch das IQWiG aufgrund der Zulassungssituation

„Das IQWiG nimmt mit den Festlegungen des Abschlussberichtes im Abschnitt 4.1.2.1 eine Beschränkung auf Studien vor, in denen die zu betrachtenden Medikamente und ggf. notwendige Komedikationen vorgeblich nur gemäß der Zulassung für Deutschland angewendet wurden. Das IQWiG dokumentiert dann selber, dass aufgrund dieser Festlegung insgesamt 8 Dokumente von der Bearbeitung ausgeschlossen worden sind, die ansonsten alle Einschlusskriterien erfüllt haben<sup>19</sup>. Für die Zulassung werden jedoch Studien gemäß den Anforderungen der Zulassungsbehörden erstellt, die das Medikament u.U. in einem weiteren Kontext betrachten, als hinterher in der Zulassung festgelegt wird. Die Zulassung kann den Kontext der Anwendung also im Vergleich zum Kontext der Anwendung in den Zulassungsstudien konkretisieren.

Die Festlegung des IQWiG bedeutet aber nun, dass nur noch die Studien betrachtet werden, die diese Situation nach Zulassung exakt abbilden. Dadurch wird alle – auch hochwertige – Evidenz negiert, aus der wichtige Informationen über das Arzneimittel ableitbar wären.

Dies bedeutet auch, dass Studien, die die Forderung des IQWiG zur Nutzenbewertung erfüllen würden, ggf. vollständig neu durchgeführt werden müssten, was alleine aus ethischen Gründen nicht zu rechtfertigen wäre.

[...]

---

<sup>19</sup> IQWiG-Abschlussbericht, S. 25

*Das Vorgehen des IQWiG in Bezug auf die Ein- und Ausschluss-kriterien von Studien und ergänzenden Daten ist fehlerhaft und führt in der Folge zu einer deutlich eingeschränkten Aussage des Berichtes.“*

#### Bewertung:

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

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

Im Übrigen wird im Methodenpapier des IQWiG beschrieben, dass sich die Empfehlung des IQWiG in der Regel auf den Gebrauch der bewerteten Arzneimittel innerhalb der bestehenden Zulassung bezieht. Projektspezifisch ist zu klären, wie mit Studien (bzw. der daraus abzuleitenden Evidenz) umgegangen wird, die nicht innerhalb der durch die Zulassung beschriebenen Anwendung eines Arzneimittels durchgeführt werden (Allgemeine Methoden Version 3.0, S. 43)

Das IQWiG schließt diese Studien nicht grundsätzlich von Vorneherein aus, sondern prüft im Einzelfall, inwieweit die Ergebnisse dieser Studien trotzdem für Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassung behandelt werden.

#### Beschluss:

Keine Änderung

### 3.5 Stellungnahme Prof. Dr. M. Hanefeld, GWT-TUD Dresden GmbH

#### 22. Einwand:

„[...] Das Gutachten des IQWIG, das dafür die Grundlage bildet, geht von einer einseitigen, selbst gewählten und somit unwissenschaftlichen Betrachtung aus, die das diesem Medikament zugrunde liegende innovative Konzept einer Wiederherstellung eines physiologischen Insulinsekretionsmusters bewusst völlig außer Acht lässt und lediglich auf HbA<sub>1c</sub> fokussiert.

Nateglinid ist ein Derivat der Aminosäure D-Phenylalanin, das wie kein anderes Insulinsekretagogum das physiologische Muster der kurzzeitigen biphasischen Insulinsekretion wiederherstellt und damit die postprandiale Hyperglykämie am besten von allen Insulinsekretagoga kontrolliert [1]. Die IDF Guidelines zu ‚Management of postmeal hyperglycemia‘ [2], die ein umfangreiches konsistentes Datenmaterial zur Bedeutung der postprandialen (pp) Hyperglykämie als unabhängigen prominentem vaskulären Risikofaktor zusammenfassen, empfehlen deshalb eine stringente Kontrolle der pp Hyperglykämie unter Vermeidung von Hypoglykämien. Empfohlen werden dazu von der IDF Glinide [2]. Der quasi physiologische Wirkmechanismus mit einer glukosesensitiven Insulinsekretion hat zwei weitere Vorteile gegenüber den Sulfonylharnstoffen: signifikant weniger Hypoglykämien und eine geringere Gewichtszunahme. Die fatale Gefährdung von Typ 2 Diabetikern durch lang anhaltende Hypoglykämien hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität und – bei älteren Patienten – des damit verbundenen Demenz- und Unfallrisikos wurden gerade durch aktuelle Megatrials [3, 4] in den Blickpunkt gerückt. Nateglinid hat von allen Insulinsekretagoga auf Grund seiner Pharmakokinetik das beste Sicherheitsprofil und ist deshalb in der Kombination mit Metformin das effektivste und sicherste Insulinsekretagogum für ältere Typ 2 Diabetiker (‚Aging  $\beta$  Cell‘, ‚Gate Keeper‘). Gerade die Kombination Metformin plus Nateglinid in der Folge einer nicht ausreichenden Metforminmonotherapie bei Älteren ist eine wirksame und sichere Therapieoption mit HbA<sub>1c</sub> Senkungen von 1.4-1.9 % [5]. Nateglinid hat hier den Vorteil einer flexiblen Einnahme zu den Mahlzeiten, was besonders für Ältere und Berufstätige sehr wichtig ist. Somit lässt sich klar feststellen, dass Nateglinid in den zugelassenen Indikationen ein innovatives orales Antidiabetikum ist, das gegenüber Sulfonylharnstoffen eine bessere Qualität der Therapie und mehr Sicherheit bietet.

Bleibt als Kritik das (bisherige) Fehlen von Outcomestudien. Auch dies ist so nicht ganz zutreffend. In einer 2007 veröffentlichten kontrollierten Studie weisen Mita et al [6] eine signifikante Reduktion der Intima media-Dicke der Aa. carotis communis nach einem Jahr Behandlung mit Nateglinid nach. Die Intima media-Dicke ist ein anerkannter Surrogatparameter des Verlaufs der Makroangiopathie. Die erste und größte Studie zur primären Prävention von vaskulären Komplikationen und Typ 2 Diabetes mit Nateglinid wird 2009 abgeschlossen. Damit wird die Forderung nach Endpunktdaten in den nächsten Monaten erfüllt werden.“

#### Bewertung:

Zu Wirkmechanismus und Senkung postprandialer Blutzuckerwerte siehe auch Bewertung zu Einwand 6.

Die Nutzenbewertung des IQWiG ist gerade nicht auf Effekte hinsichtlich des HbA1c-Wertes bezogen, sondern auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität (Folgekomplikationen), Mortalität und Lebensqualität.

**Zitat 1: Tentolouris N; Voulgari C; Katsilambros N. A review of nateglinide in the management of patients with type 2 diabetes. Vascular Health and Risk Management; 3(6); 797-807 /2007/**

Es handelt sich um eine narrative Übersichtsarbeit zu Nateglinid. Sie ist daher methodisch nicht für eine Nutzenbewertung geeignet.

**Zitat 2: International Diabetes Federation. Guideline for management of postmeal glucose. Belgien: Lesaffre printers. 2007**

Zunächst ist festzustellen, dass in dieser Leitlinie genaue und nachvollziehbare Angaben unter anderem zur Recherchestrategie, Literaturlauswahl, Auswertung und dem Reviewprozess fehlen.

In der Leitlinie wird unter „Question 2: Is treatment of postmeal hypoglycemia beneficial?“ ausgeführt, dass bis jetzt keine abgeschlossenen Studien vorliegen würden, in denen der Effekt der Senkung postprandialer Blutzuckerspiegel auf makrovaskuläre Komplikationen untersucht wurde. Es gebe jedoch gewisse Evidenz, die die Anwendung von Therapien zur gezielten Senkung postprandialer Blutzuckerspiegel stütze. Diesbezüglich wird eine Meta-Analyse genannt, die einen „positiven Trend“ für eine Risikoreduzierung bei Anwendung von Acarbose zeige. Einen Effekt auf die Intima media-Dicke gebe es für Repaglinid. Weitere „indirekte Evidenz“ über diverse Surrogat-Parameter wird aufgeführt. Weiterhin wird eine Studie zur Insulintherapie genannt. Unter „Question 3: Which therapies are effective in controlling postmeal plasma glucose?“ werden bezüglich medikamentöser Therapien verschiedene orale Antidiabetika und Insulin genannt. Es findet sich keine spezielle Empfehlung für die Glinide. Diesbezüglich wird nur auf eine klinische Studie Bezug genommen, diese war jedoch kürzer als 24 Wochen.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser mit methodischen Mängeln behafteten Leitlinie weder ableiten, dass die Senkung postprandialer Blutzuckerwerte zur Verminderung von Folgekomplikationen führt, noch ist irgendein Nachweis erkennbar, dass die Anwendung von Gliniden einen Effekt auf Morbidität oder Mortalität hätte.

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 schlie-

ßen. 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 vom Stellungnehmer behaupteten Vorteile der Glinide gegenüber Sulfonylharnstoffen hinsichtlich einer signifikanten Verminderung von Hypoglykämien und einer verminderter Gewichtszunahme werden nicht durch Studien belegt. Auch die angeführte „bessere Qualität der Therapie und mehr Sicherheit“ durch Nateglinid ist nicht in Studien mit entsprechend untersuchten Endpunkten nachgewiesen. Auch sind keine Studien vorhanden, die einen möglichen Vorteil der Lebensqualität auf Basis des im Einwand genannten flexibleren Einnahmeschemas nachweisen.

**Zitat 3: de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, Cooper M, Grobbee DE, Hackett M, Hamet P, Heller SR, Lisheng L, Macmahon S, Mancina G, Neal B, Pan CY, Patel A, Poulter N, Travert F, Woodward M; for the ADVANCE Collaborative group. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Diabetologia. 2009 Nov;52(11):2328-2336.**

Ziel dieser Studie war die Quantifizierung von Mortalität und kardiovaskulärem Risiko bei Typ 2-Diabetikern mit eingeschränkter kognitiver Fähigkeit und der Vergleich einer Blutdrucksenkung und Blutzuckersenkung bei Patienten mit und ohne kognitiver Einschränkung.

Die Studie ist damit von der Fragestellung her nicht für eine Nutzenbewertung der Glinide geeignet.

**Zitat 4: Bonds DE, Kurashige EM, Bergenstal R, Brillon D, Domanski M, Felicetta JV, Fonseca VA, Hall K, Hramiak I, Miller ME, Osei K, Simons-Morton DG; ACCORD Study Group. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Am J Cardiol. 2007 Jun 18;99(12A):80i-89i.**

Diese Publikation zum Monitoring schwerer Hypoglykämien und Risikomanagement in der ACCORD-Studie liefert keine Erkenntnisse hinsichtlich einer Nutzenbewertung von Gliniden.

**Zitat 5: Israel MK; Istvan E; Baron MA. Safety and efficacy of nateglinide/metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. Vascular Health and Risk Management; 4(6); 1167-1178 /2008/**

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zu Wirksamkeit und Sicherheit von Nateglinid. In dieser Publikation werden keine RCTs aufgeführt, in denen ein Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wie Morbidität, Mortalität und Lebensqualität untersucht wurde. Auch hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien finden sich insgesamt keine anderen Ergebnisse als im IQWiG-Abschlussbericht.

**Mita T; Watada H; Shimizu T; Tamura Y; Sato F; Watanabe T, Choi JB; Hirose T; Tanaka Y; Kawamori R. Nateglinide Reduces Carotid Intima-Media Thickening in Type 2 Diabetic Patients Under Good Glycemic Control. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 27; 2456-2462 /2007/**

Die Studie wurde vom IQWiG ausgeschlossen, da sie außerhalb der Zulassung von Nateglinid durchgeführt wurde. Darüber ist auch diese Studie nicht geeignet, den Einfluss einer langfristigen Anwendung von Nateglinid auf die Vermeidung von Folgeerkrankungen zu bewerten.

Beschluss:

Keine Änderung