Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über das Verfahren nach § 92 Abs. 2a Satz 4 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Vom 18. Februar 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 2

B. Bewertungsverfahren 3

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 4

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 6

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren 6

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung) 18

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen 20

2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren 20

2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 20

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich) 22

3.1 Einwände zu den geforderten versorgungsrelevanten Studien 22

3.2 Einwände zu therapeutischen Vorteilen und Therapierelevanz der Glinide 31

3.3 Einwände zum geplanten Verordnungsausschluss 47

4. Protokoll der mündlichen Anhörung 52

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

Gemäß § 92 Abs. 2a Satz 1 SGB V hatte der G-BA zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide mit Beschluss vom 23. Januar 2014 ergänzende versorgungsrelevante Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V für die Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid gefordert. Nach Ablauf der Frist von einem Jahr gemäß 4. Kap. § 13 Abs. 4 VerfO hat kein pharmazeutischer Unternehmer nachgewiesen, dass er mit einer Studie begonnen hat. Mit Beschluss vom 10. März 2015 wurde daraufhin ein Stellungnahmeverfahren zur Verordnungseinschränkung der Glinide eingeleitet. Auch in diesem Verfahren wurden keine Studien zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Morbidität, Mortalität und Lebensqualität vorgelegt. Nach Durchführung des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist festzustellen, dass sich an der Daten- und Erkenntnislage zur Bewertung des Nutzens bzw. zur Zweckmäßigkeit der Glinide im Vergleich zum Zeitpunkt der Beschlussfassung vom 17. Juni 2010 nichts geändert hat.

In seinem Urteil vom 27. Mai 2015, Az.: L 7 KA 44/11 KL hat das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg festgestellt, dass die vom BMG verfügte Beanstandung gegen den Beschluss vom 17. Juni 2010 zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit der Glinide rechtswidrig war. Der Senat hat die Beanstandung deshalb aufgehoben. Inzwischen hat das Urteil Rechtskraft erlangt. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA am 18. Februar 2016 beschlossen, den Beschluss vom 17. Juni 2010 im Bundesanzeiger zu veröffentlichen; er tritt mit dem 1. des übernächsten Quartals nach seiner Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Mit der Veröffentlichung des Beschlusses vom 17. Juni 2010 im Bundesanzeiger wird das nach § 92 Abs. 2a Satz 4 SGB V eingeleitete Normsetzungsverfahren zur Verordnungseinschränkung der Glinide gegenstandslos. Der G-BA ist daher, nachdem das Urteil des LSG Berlin Brandenburg 27. Mai 2015, Az.: L 7 KA 44/11 KL rechtskräftig geworden ist, berechtigt, dieses Verfahren einzustellen (LSG Berlin-Brandenburg, a.a.O, Rn.56).

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 07.04.2015 B5)

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 7. April 2015
BAnz AT 07.04.2015 B5
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 10. März 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 10. März 2015 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III –
   Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse:
   Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII Teil A – aut idem:
   Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen mit den Wirkstoffen Aripiprazol und Escitalopram

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 1. April 2015 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), 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 sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

6. Mai 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. E-Mail zu Anlage III: nutzenbewertung@g-ba.de
2. E-Mail zu Anlage VII: aut-idem@g-ba.de

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

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

Berlin, den 10. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
1. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 10. März 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- Nummer 50 Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

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

6. Mai 2015

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

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

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

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis".

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

Muster

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [*Institution/Firma*]

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

Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage III 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Vom 10. März 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2015 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V) beschlossen:

I. In Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird Nummer 50 wie folgt gefasst:

Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

II. In Anlage IV wird der Therapiehinweis zu Repaglinid aufgehoben.

III. Die Änderungen der Richtlinie treten mit dem 1. des übernächsten Quartals nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 10. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

2

Tragende Gründe

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Vom 10. März 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2
2. Eckpunkte der Entscheidung 2
3. Verfahrensablauf 3

1. Rechtsgrundlage

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.

Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Der Beschluss wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit mit Schreiben vom 21. Februar 2011 beanstandet mit der Begründung, dass der G-BA für die erforderliche vergleichende Bewertung der Unzweckmäßigkeit oder Unwirtschaftlichkeit der Glinide gegenüber Therapiealternativen keine hinreichenden Belege ermittelt habe.

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

Zur Bewertung der Zweckmäßigkeit hat der G-BA deshalb nach Benehmensherstellung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ergänzende versorgungsrelevante Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V für die Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid mit Beschluss vom 23. Januar 2014 gefordert. Nach Ablauf der Frist von einem Jahr gemäß 4. Kap. § 13 Abs. 4 VerfO hat kein pharmazeutischer Unternehmer nachgewiesen, dass er mit der Studie begonnen hat.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist daher 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 Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll daher wie folgt geändert werden:

Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

3. Verfahrensablauf

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

Der Beschlussentwurf über die Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden wurde im Unterausschuss „Arzneimittel" in seiner Sitzung am 8. Mai 2012 konsentiert. Die Beschlussfassung erfolgte in der Sitzung des Plenums am 21. Juni 2012.

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

Die Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V erfolgte im Unterausschuss Arzneimittel am 11. Dezember 2012. Der Unterausschuss hat nach Kap. 1 § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen. Die mündliche Anhörung fand am 5. November 2013 statt.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2014 die Forderung ergänzender versorgungsrelevanter Studien zu den Gliniden beschlossen. Zusätzlich wurde der Beschluss am 5. Februar 2014 im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Nachdem nach Ablauf der Frist von einem Jahr kein Nachweis eines pharmazeutischen Unternehmers über den Beginn einer Studie vorlag, wurde in der AG Nutzenbewertung am 16. Februar 2015 über das weitere Vorgehen beraten.

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III AM-RL wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 10. März 2015 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 10. März 2015 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2012	Beratung über die Möglichkeit einer Forderung von Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V zu den Gliniden
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2012	erste Beratung über die Anforderungen an Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V
AG Nutzenbewertung	2. März 2012	Beratung über die Anforderungen an Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V für die Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2012	Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs zur Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V
Plenum	21. Juni 2012	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens nach § 92 Abs. 2a SGB V
	25. Juli 2012	Anschreiben an die AkdÄ und das BfArM zur Benehmensherstellung über die inhaltlichen Anforderungen an die Studien
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2012	Beratung über das weitere Vorgehen, Beauftragung der AG Nutzenbewertung mit der Auswertung der Stellungnahmen der AkdÄ und des BfArM (Benehmensherstellung)
AG Nutzenbewertung	29. Oktober 2012	Auswertung der Stellungnahmen der AkdÄ und des BfArM
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage, Beschlussfassung über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2013	Information über die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	1. Juli 2013 20. September 2013	Beratung über die Auswertung des schriftlichen Stellungsnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Beratung über die Auswertung des schriftlichen Stellungsnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Durchführung und Auswertung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	23. Januar 2014	Beschlussfassung über die Forderung ergänzender versorgungsrelevanter Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V
AG Nutzenbewertung	16. Februar 2015	Information, dass kein Nachweis über den Beginn einer Studie vorliegt; Beratung über das weitere Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines 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 (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

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

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

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

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.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittekommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 10. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/rk

Datum:
10. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III bezüglich

Nummer 50 - Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

am 11. Januar 2016
um 13:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **30. Dezember 2015** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.
Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.
Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Organisation	Eingangsdatum
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	06.05.2015
Fachkommission Diabetes Bayern (FKDB), Zentrum für Diabetes- und Stoffwechselerkrankungen m&i-Fachklinik Bad Heilbrunn	07.06.2015
Hexal AG	27.04.2015
MVZ MEDIC-CENTER Nürnberg	16.04.2015
Novartis Pharma GmbH	07.04.2015
Novo Nordisk Pharma GmbH	30.04.2015
Pro Generika e.V.	07.05.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	29.04.2015

2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer/innen
BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Frau Britta Marquardt
Hexal AG	Frau Bettina Geiger
Novo Nordisk Pharma GmbH	Herr Dr. Marcus Niemeyer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Herr Dr. Andrej Rasch Herr Dr. Sebastian Werner

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Frau Britta Marquardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hexal AG,	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Frau Bettina Geiger						
Novo Nordisk Pharma GmbH, Herr Dr. Marcus Niemeyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Herr Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Herr Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

3.1 Einwände zu den geforderten versorgungsrelevanten Studien

1. Einwand:

Novartis

Bewertung der Durchführbarkeit der vom G-BA geforderten Studie

Die Frist zur Vorlage von ergänzendem Studienmaterial hätte angemessen sein müssen (§ 92 Absatz 2a Satz 1 SGB V). Dabei bemisst sich die Angemessenheit der Studiendauer nach der Indikation und dem nötigen Zeitraum zur Bereitstellung valider Daten; sie soll drei Jahre nicht überschreiten (Kap. 4 § 13 Absatz 1 Satz 2 VerfO G-BA). Die vom Unterausschuss Arzneimittel vorgesehene Studiendauer erfüllte diese Kriterien nicht.
In einer aktiv-kontrollierten Outcome Studie im Bereich des Diabetes mellitus Typ 2 (CAROLINA; Rosenstock et al. 2011), wird in einer angereicherten CV-Hochrisikopopulation von einer 2%-igen Eventrate ausgegangen. Um Nicht-Unterlegenheit gegenüber Glimepirid in Bezug auf einen Composit CV-Endpunkt zu zeigen (ähnlich der für Nateglinid vom G-BA geforderten Studie), werden mindestens 6000 Patienten randomisiert – hierfür müssen 700 Zentren in 45 Ländern einbezogen werden. Die Laufzeit dieser Studie ist auf 8 Jahre ausgelegt (Quelle: www.clinicaltrials.gov).
Vor diesem Hintergrund muss angenommen werden, dass in der vom G-BA geforderten „repräsentativen und für die übliche Behandlungssituation relevanten“ Studienpopulation die Eventraten noch deutlich unter 2% liegen werden. Dies hätte die Patientenzahl weiter erhöht, um entsprechende statistische Power zu gewährleisten.
Weiterhin wurde in der Sample Size Calculation der CAROLINA-Studie von einer 20% Risikoreduktion unter Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid ausgegangen. Dies wird überwiegend im deutlich unterschiedlichen Hypoglykämierisiko der beiden zu vergleichenden Substanzklassen (Gliptin versus Sulfonylharnstoff) begründet liegen. In der vom G-BA geforderten Studie sollen nun zwei Substanzen miteinander verglichen werden, die in ihrem Wirkmechanismus eng miteinander verwandt sind. Zwar wurde insbesondere in Bezug auf nächtliche Hypoglykämien unter Gliniden, als kurzwirksame Therapieform, ein im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen geringeres Risiko beschrieben – die zu erwartende Risikoreduktion dürfte aber dennoch wesentlich geringer als unter dem Einsatz eines Gliptins liegen. Auch dieser Effekt hätte die benötigte Patientenzahl für die geforderte Studie im Vergleich zur CAROLINA-Studie deutlich ansteigen lassen bzw. verlängert die zu erwartende Laufzeit.
Auch in anderen Outcome-Studien antidiabetischer Therapien, wie z.B. die SAVOR-TIMI-53 werden Eventraten von knapp 3% in einer ebenfalls selektierten CV-Risikopopulation angenommen (Scirica et al. 2011). In dieser Placebo-kontrollierten Studie wird von einer benötigten Patientenzahl von 16.500 Patienten ausgegangen und eine Dauer von 5 Jahren angenommen.
Zusammenfassend war demnach die Durchführung der vom G-BA geforderten Studie im Zeitraum von 3,5 Jahren inklusive der Vorlage des Studienberichtes als unrealistisch einzustufen, da der Zeitraum deutlich zu kurz ist, um Unterschiede oder Nicht-Unterlegenheit in den geforderten Endpunkten aufzeigen zu können. Unbeachtlich ist insofern die Regelung des Kap. 4 § 13 Absatz 1 Satz 2 VerfO G-BA, nach der die Frist zur Durchführung von ergänzenden Studien drei Jahre nicht überschreiten soll. Denn die Formulierung „soll“ bringt

deutlich zum Ausdruck, dass es sich lediglich um eine regelhafte Fristbestimmung handelt, die aus gegebenem Anlass jederzeit überschritten werden kann.

Bewertung:

Zu der Forderung der ergänzenden versorgungsrelevanten Studien hat der G-BA mit Beschluss vom 11.12.2012 bereits ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt und sich mit den eingegangenen Einwänden hinsichtlich der Durchführbarkeit der Studie und insbesondere der Studiendauer intensiv befasst. Unter Berücksichtigung der damals vorgetragenen Argumente wurde die Studiendauer auf 5 1/2 Jahre verlängert.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

2. Einwand:

BPI

Studienanforderungen nicht geeignet und nicht gerechtfertigt

[…] Der G-BA ist nicht völlig frei hinsichtlich der Festlegung der Anforderungen an versorgungsrelevante Studien. Die Studien müssen geeignet sein, die Fragestellung zu beantworten. In diesem Rahmen besteht dann jedoch Ausgestaltungsspielraum. Der G-BA ist nicht ohne besondere Begründung (z.B. Verdacht einer ernsthaften Gesundheitsbeeinträchtigung durch das Arzneimittel) berechtigt, die Einhaltung von Höchststandards zu fordern. Vielmehr sind bei der Definition der Studienanforderungen im Sinne des geringstmöglichen Eingriffs in die Rechtssphäre des pharmazeutischen Unternehmers adäquate Mindeststandards zu definieren.

Im vorliegenden Fall ist bereits zweifelhaft, ob das Fehlen von kardiovaskulären Langzeitstudien überhaupt die Anforderung einer versorgungsrelevanten Studie rechtfertigt, wenn die Zulassungsbehörde selbst zu dem Ergebnis gelangt, dass ungeachtet dessen ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis vorliegt.

Des Weiteren ist fraglich, ob die vom G-BA geforderte Studie überhaupt geeignet ist, die Zweckmäßigkeit zu belegen. Hierzu hatte das BfArM in seiner Stellungnahme ausführlich vorgetragen, jedoch hatte sich der G-BA mit diesem grundsätzlichen Punkt nicht näher auseinandergesetzt.

Wenn die Studienanforderung durch den G-BA unverhältnismäßig war, kann eine Verordnungseinschränkung bzw. ein Verordnungsausschluss nicht auf die Nichtdurchführung der versorgungsrelevanten Studie gestützt werden.

3. Einwand:

Pro Generika

Durchführbarkeit und Finanzierbarkeit der Studien

Auf Grund der Vielfalt der Generikaanbieter verteilt sich der Umsatz des Wirkstoffes auf die unterschiedlichen Anbieter, so dass sich allein schon aus diesem Grund die Frage stellt, wer die vom G-BA geforderten Studien durchführen und finanzieren sollte. Da die Generikahersteller untereinander im Wettbewerb stehen, ist eine gemeinsame Durchführung oder Finanzierung nicht möglich.
Für Generikahersteller ist es nicht darstellbar, die hohen Kosten der vom G-BA geforderten Versorgungsstudien zu finanzieren.
Das Umsatzvolumen der Repaglinid-Generika betrug für das gesamte Jahr 2014 ca. 12,3 Mio. € zu Herstellerabgabepreisen. Da rund 81,5% der abgegebenen Generikapackungen zusätzlich einem Rabattvertrag nach § 130a Abs. 8 SGB V unterlagen, bleiben von diesem Umsatz konservativ geschätzt ca. 20% und somit 2,5 Mio. € Netto-Umsatz für die Generikahersteller übrig. Zuzüglich des nicht rabattierten Umsatzes bedeutet dies ein Gesamtvolumen von ca. 5,3 Mio. € für Repaglinid-Generika im Jahr 2014 bei insgesamt 545.00 Verordnungen zu Lasten der GKV. Diese Umsatzvolumen verteilt sich im Jahr 2014 auf insgesamt 9 Generikahersteller.
Von dem dargestellten Umsatz sind die den Generikaherstellern entstandenen Kosten für Produktion etc. abzuziehen.[…]

Allein die Anzahl der im Jahr 2014 erfolgten Verordnungen des Wirkstoffes Repaglinid spricht allerdings dafür, dass der Wirkstoff aus Sicht der verordnenden Ärzte einen relevanten Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einnimmt.

<u>vfa</u>

Bereits im Jahr 2010 wurden mehr als 85 Prozent des Umsatzes mit Gliniden im generikafähigen Markt erwirtschaftet. Dieser Anteil hat sich seitdem weiter auf 92 Prozent im Jahr 2013 erhöht (Abbildung 3). Der Aufwand für die Durchführung einer klinischen Outcome-Studie nach den vom G-BA vorgegebenen Anforderungen steht in keinem Verhältnis zu den Kosten, die der GKV für diese Versorgungsalternative entstehen.

Ein Generika-Produzent, der sein Produkt näherungsweise zu Herstellkosten anbietet, wird aller Wahrscheinlichkeit nach keine finanziellen Spielräume für ergänzende Studien haben. Für die Originalhersteller wiederum bestehen keinerlei Anreize für die Durchführung einer solchen Studie, deren Ergebnisse den generischen Wettbewerbern zu Gute kämen.
Vor diesem Hintergrund sind alle Beteiligten gefordert, alternative Mechanismen zu entwickeln, die es auch in Konstellationen des generischen Wettbewerbs erlauben, nachgelagert ergänzende versorgungsrelevante Studien durchzuführen und zu finanzieren. Andernfalls steht zu befürchten, dass Versorgungsalternativen von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen werden, obwohl sie unter Umständen einen versorgungsrelevanten Vorteil bieten könnten. Diese Gefahr ist für die Wirkstoffgruppe der Glinide konkret gegeben.

Bewertung zu Einwänden 2 und 3:

Wenn wie im vorliegenden Fall keine hinreichenden Daten zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels vorhanden sind, kann der G-BA ergänzende versorgungsrelevante Studien zum Ausmaß des therapeutischen Nutzens fordern.
Maßgeblich für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen zu berücksichtigen.

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

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

Dass der G-BA verpflichtet wäre, bei der Festlegung der inhaltlichen Anforderungen an die Durchführung von versorgungsrelevanten Studien auch Fragen zur Finanzierbarkeit einer solchen Studie zu berücksichtigen, im Kern also die Formulierung von für die Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels relevanten Untersuchungszielgrößen und anderen Studienbedingungen gegen finanzielle Belange des pharmazeutischen Unternehmers abzuwägen und ggf. zugunsten des pharmazeutischen Unternehmers darauf zu verzichten, findet nicht nur keine Stütze im Gesetz, sondern erweist sich bei näherer Betrachtung auch als sachfremde mit höherrangigem Recht nicht in Einklang stehende Erwägung.

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

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

Wenn der Gesetzgeber in Kenntnis dieser Umstände die Finanzierbarkeit von Versorgungsstudien als entscheidungsrelevantes Abwägungskriterium bei der inhaltlichen Ausgestaltung solcher Untersuchungen für erforderlich gehalten hätte, hätte es nahe gelegen, dass er bei der Schaffung des § 92 Abs.2a SGB V die von den Stellungnehmern geforderte Angemessenheitsprüfung zusätzlich tatbestandlich verankert. Im Gegenteil aber hat der Gesetzgeber das Regelungsprogramm für die Bestimmung der inhaltlichen Anforderungen an versorgungsrelevante Studien ausschließlich an medizinisch-fachlichen Gesichtspunkten ausgerichtet. Das kommt in dem Wortlaut des § 92 Abs.2a SGB V dadurch zum Ausdruck, dass die Forderung einer ergänzenden versorgungsrelevanten Studie im Benehmen mit der AkdÄ und der jeweils zuständigen Zulassungsbehörde stattfinden soll. Damit korrelieren die in der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs.2a SGB V enthaltenen Hinweise, dass der „Nachweis der Unzweckmäßigkeit [….] mit hoher Sicherheit erbracht sein [muss]. Für den Nachweis gelten die in § 35 Absatz 1b Satz 4 und 5 SGB V genannten Anforderungen entsprechend. Bei un-

sicherer Datenlage ist ein Verordnungsausschluss nicht verhältnismäßig“ (BT-Drucks. 17/3698, S. 52). Nach § 35 Abs. 1b S. 4 und 5 SGB V erfolgt der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen. Daraus wird deutlich, dass es gerade dem Sinn und Zweck des Nachweises der Unzweckmäßigkeit entspricht, die inhaltlichen Anforderungen an eine versorgungsrelevante Studie so auszugestalten, dass sie am Maßstab der evidenzbasierten Medizin den bestmöglichen Qualitätsanforderungen entspricht. Denn nur solche Studien bieten am ehesten die Gewähr dafür, dass die Bewertung der Zweckmäßigkeit auf der Grundlage einer wissenschaftlich einwandfrei durchgeführten Untersuchung stattfindet, die an aussagekräftigen patientenrelevanten Endpunkten ausgerichtet ist und so ausgestaltet ist, dass sie eine hohe Ergebnissicherheit gewährleistet, mithin dem gesetzgeberischen Grundanliegen genügt, den Nachweis der Unzweckmäßigkeit mit hoher Sicherheit führen zu können. Im Lichte dieser Betrachtung lässt sich eine Absenkung der fachlich-inhaltlichen Anforderungen an eine versorgungsrelevante Studie aus rein finanziellen Erwägungen des pharmazeutischen Unternehmers nicht mit dem Sinn und Zweck der Regelungen in §92 Abs. 2a SGB V in Einklang bringen und erweist sich damit als sachfremd. Sie steht der vom Gesetzgeber aus Gründen der Verhältnismäßigkeit (vgl. hierzu BT-Drucks. 17/3698, S.52) für erforderlich gehaltenen hohen Qualitätsanforderungen an eine versorgungsrelevante Studie zum Nachweis der Unzweckmäßigkeit vielmehr diametral entgegen.

Für die Glinide liegen zu den patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität, diabetische Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine relevanten Studien vor. Es sind ausschließlich Kurzzeitstudien vorhanden.
Keine der bisher vorliegenden Studien ist darauf ausgelegt, einen Nutzen der Glinide hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse nachzuweisen oder das Schadenspotenzial hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken zu untersuchen.

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

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

Zu der Feststellung der Zulassungsbehörde hinsichtlich eines positiven Nutzen-Schaden-Verhältnisses:

Nach § 92 Abs. 1 S.1 Teilsatz 4 SGB V kann der G-BA das Arzneimittel, zu dessen Bewertung der Zweckmäßigkeit er die Durchführung einer versorgungsrelevanten Studie fordert, abweichend von Absatz 1 Satz 1 von der Verordnungsfähigkeit ausschließen, wenn die Studie nicht oder nicht rechtzeitig vorgelegt wird. Die Wendung „abweichend von Absatz 1 Satz 1“ bewirkt in diesem Zusammenhang, dass bei Nichtbefolgung der Forderung die in § 92 Abs.1 Satz 1 Teilsatz 4 SGB V geregelte Beweislastumkehr zum Nachweis der Unzweckmäßigkeit des Arzneimittels nicht mehr gilt. Damit ist inzident auch die dieser Regelung zugrunde liegende Vermutungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung aufgehoben,

dass mit dem im Zulassungsverfahren zu erbringenden Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zugleich der Nutzen des Arzneimittels im Sinne des SGB V als nachgewiesen gelte. Ausgehend hiervon kann der G-BA dann auf der Grundlage der in § 92 Abs.1 S.1 Teilsatz 3 SGB V geregelten tatbestandlichen Voraussetzungen einen Verordnungsausschluss beschließen. Dies schließt auch die Möglichkeit ein, die Glinide aufgrund eines nicht nachgewiesenen Nutzens von der Versorgung auszuschließen.

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

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

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

Rahmen des SGB V "zu berücksichtigen" sind (SozR 3-2500 § 31 Nr 3 S 11), während sich daraus eine umfassende Bindung für das Krankenversicherungsrecht nicht herleiten lässt.“ (BSG, Urteil vom 27.09.2005, B 1 KR 6/04 R, Rn.22)

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

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

Aus den Einwänden ergibt sich keine Änderung.

4. Einwand:

Hexal

Ausschreibungen von Rabattverträgen
[…]
Als Anbieter von Repaglinid HEXAL® Tabletten stehen wir vor der Herausforderung, uns mit diesem Produkt in einem von intensiven Ausschreibungen der Gesetzlichen Krankenkassen geprägten Segment behaupten zu müssen. Zuschläge in Tendern sind nur mit niedrigsten Margen zu erreichen. Die G-BA-Forderung nach ergänzenden Studien hat uns in eine Zwickmühle geführt.
Der G-BA hatte bezüglich der Studiendauer die Gewährleistung einer mittleren Beobachtungsdauer von 36 Monaten gefordert und für die Frist bis zur Vorlage der Studie fünfeinhalb Jahre vorgesehen. Innerhalb dieses Zeitraumes würden die aktuell laufenden Rabattverträge aufgrund der durchschnittlichen Vertragslaufzeit von zwei Jahren nicht nur einmal, sondern mehrmals neu ausgeschrieben. Kein pharmazeutischer Anbieter kann heute absehen, welche Zuschläge er zukünftig erlangen und mit welchen Marktanteilen und Umsätzen er bei den nächsten Ausschreibungen rechnen kann; ganz zu schweigen davon, dass es unmöglich wäre, eine Abschätzung für den gesamten Zeitraum bis zur Studienvorlage zu treffen.[…]

Bewertung:

Die Ausschreibung von Rabattverträgen ist kein Entscheidungskriterium für die Forderung versorgungsrelevanter Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V, sondern eine nicht hinreichende Datenlage zur Beurteilung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels. Zudem kann durch den Abschluss von Rabattverträgen ein nicht nachgewiesener Nutzen bzw. eine nicht nachgewiesene Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels nicht mit Blick auf die Gewährleistung einer qualitätsgesicherten Versorgung der Versicherten der GKV mit Arzneimitteln am Maßstab der Qualitätskriterien in §§ 2 Abs.1 Satz 3, 12 Abs.1 und 92 Abs.1 SGB V kompensiert werden. Der Nutzen bzw. die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels erhöht sich nicht durch die Absenkung seines Abgabepreises.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

5. Einwand:

Novartis

Mangelnde Relevanz von Nateglinid innerhalb der GKV-Versorgung

Angesichts der geringen Versorgungsrelevanz von Nateglinid war die Forderung nach ergänzenden Studien unverhältnismäßig.
Der Praxisalltag zeigt, dass bereits heute Glinide, insbesondere Nateglinid, eine nachgeordnete Stellung in der oralen Kombinationstherapie haben. Der seit Jahren rückläufige Marktanteil von Nateglinid zeigt, dass diese Therapie schon heute nur in ausgewählten Patienten eingesetzt wird, bei denen sich der Arzt z.B. in Abgrenzung zu den Sulfonylharnstoffen aufgrund des Hypoglykämie-Risikos für eine Therapie mit Nateglinid entscheidet.

vfa

Unverhältnismäßigkeit wegen fehlender Versorgungsrelevanz

Die Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien ist vor dem Hintergrund der geringen Versorgungsrelevanz von Gliniden als unverhältnismäßig anzusehen. Der Praxisalltag zeigt, dass Glinide eine nachgeordnete Stellung in der oralen Kombinationstherapie haben und diese Therapie nur in ausgewählten Patienten eingesetzt wird. Der relative Anteil bei den weiteren oralen Antidiabetika ist nach Daten des Arzneiverordnungs-Reports 2014 seit 2007 deutlich rückläufig (Abbildung 2); bezogen auf den gesamten Antidiabetika-Markt liegt der Anteil von Gliniden nach definierten Tagesdosen sogar bei lediglich 1,4 Prozent (28 Mio. DDD).
[…]

Bewertung:

Eine nachgeordnete Stellung in den Verordnungszahlen ist kein Kriterium, welches der Durchführung ergänzender versorgungsrelevanter Studien grundsätzlich entgegensteht. Das Tatbestandsmerkmal „versorgungsrelevante“ in § 92 Abs.1 S.1 SGB V ist Adjektiv zu dem Tatbestandsmerkmal „Studie“, bezieht sich somit grammatikalisch allein auf diese und bestimmt im Sinne einer generalklauselartigen Umschreibung, dass die Studie in der Regel an den für die Versorgung der Versicherten der GKV relevanten Nutzenzielgrößen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auszurichten ist. Das vom Stellungnehmer adressierte Kriterium lässt sich auch nicht dem Sinn und Zweck des Gewährleistungsauftrags des G-BA, so wie er in dem Regelungsprogramm des § 92 Abs.1 SGB V gesetzlich festgelegt ist, in Einklang bringen. Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt und verpflichtet den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine zweckmäßige, medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen. Dieser Gewährleistungsauftrag gilt umfassend für alle zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähigen Arzneimittel. Eine

Differenzierung zwischen versorgungsrelevanten Arzneimitteln und solchen, die vermeintlich nicht für die Versorgung von Versicherten von Bedeutung sind, nimmt das Gesetz nicht vor. Eine solche Differenzierung ließe sich bezogen auf die Gewährleistung einer zweckmäßigen Arzneimittelversorgung für die Versicherten der GKV schwerlich begründen.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

6. Einwand:

Hexal

§ 92 Abs. 2a SGB V nicht auf vorliegenden Fall ausgerichtet

Nach der Gesetzesbegründung sollten vielmehr dann versorgungsrelevante Studien gefordert werden, wenn die Datenlage für neue Stoffe (insbesondere in der Onkologie) als unbefriedigend erachtet wird. Der Grund für diese unzureichende Datenlage wird in dem Dilemma gesehen, dass Zulassungsentscheidungen teilweise mit nur knapp ausreichenden Daten getroffen werden, um Patienten neue Stoffe gegen schwere Erkrankungen nicht länger als nötig vorzuenthalten.
All dies ist bei Repaglinid jedoch nicht der Fall: Repaglinid wurde bereits 1998 zugelassen, so dass von einem neuen Stoff nicht die Rede sein kann. Repaglinid wird nicht in der Onkologie angewendet.
[…]
Auch die Tatsache, dass Gesetz und Gesetzesbegründung immer nur von „dem pharmazeutischen Unternehmer“ im Singular sprechen, deutet stark darauf hin, dass bei Abfassung des Gesetzestextes niemand davon ausgegangen war, dass § 92 Abs. 2a SGB V einmal zu einem Zeitpunkt und für einen Wirkstoff angewendet werden würde, zu dem bereits generischer Wettbewerb existiert. Zu diesem Zeitpunkt ist der betreffende Wirkstoff bereits seit mindestens zehn Jahren im Markt.

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Es lässt sich weder mit dem Wortlaut noch mit dem Sinn und Zweck der gesetzlichen Regelung in § 92 Abs.1 und Abs.2a SGB V in Einklang bringen, die Kompetenz des G-BA zur Verordnungsbeschränkung von Arzneimitteln auf solche Wirkstoffe zu beschränken, zu denen generischer Wettbewerb besteht oder die allein auf dem Gebiet der Onkologie eingesetzt werden. Der Gesetzgeber hat den in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltenen Richtlinienauftrag tatbestandlich nicht beschränkt auf eine bestimmte Gruppe von Arzneimitteln. Im Gegenteil hat der den Begriff Arzneimittel in § 92 SGB V bewusst allgemein gehalten, um alle zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähigen Arzneimittel einer Regulierung im Sinne einer Verordnungsbeschränkung zuführen zu können, sofern die tatbestandlichen Voraussetzungen erfüllt sind. Zudem kann durch generischen Wettbewerb unter Arzneimitteln ein nicht nachgewiesener Nutzen bzw. eine nicht nachgewiesene Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels nicht mit Blick auf die Gewährleistung einer qualitätsgesicherten Versorgung der Versicherten der GKV mit Arzneimitteln am Maßstab der Qualitätskriterien in §§ 2 Abs.1 Satz 3, 12 Abs.1 und 92 Abs.1 SGB V kompensiert werden. Der Nutzen bzw. die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels erhöht sich nicht durch die Absenkung seines Abgabepreises.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

7. Einwand:

Novartis

Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien für eine Vielzahl von Arzneimitteln unzulässig

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

Bewertung:

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

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

3.2 Einwände zu therapeutischen Vorteilen und Therapierelevanz der Glinide

8. Einwand:

Novartis

Verringerung des Risikos für Hypoglykämien und Gewichtszunahme im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen

Maßgeblich für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens und damit der Zweckmäßigkeit ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Ein höherer Nutzen kann auch eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen sein (Kap. 4 § 12 Absatz 2 Satz 3 VerfO G-BA). Die Durchführung ergänzender versorgungsrelevanter Studien darf nur gefordert werden, soweit die vorhandenen Studien-

lage für die Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels nicht hinreicht (Kap. 4 § 13 VerfO G-BA). Diese Voraussetzung war vorliegend nicht erfüllt, denn schon nach der vorhandenen Studienlage weist Nateglinid gegenüber den Sulfonylharnstoffen einen höheren Nutzen auf. So zeigt Nateglinid ein geringeres Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen. Bereits die Verringerung dieser Nebenwirkungsrisiken bedeutet einen höheren therapeutischen Nutzen gegenüber den Sulfonylharnstoffen.
Die von Nateglinid induzierte Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse ist glukosesensitiv, so dass mit sinkendem Blutzuckerspiegel das Ausmaß der Insulinfreisetzung abnimmt und somit das Hypoglykämierisiko geringer als bei Sulfonylharnstoffen ist. Letztere wirken nicht glukosesensitiv. Dieser bedarfsorientierte Ansatz des Wirkstoffs Nateglind reduziert gegenüber den Sulfonylharnstoffen das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Die Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoffen wird häufig durch eine Mehraufnahme an Nahrung aus Angst vor Hypoglykämien unter der Therapie ausgelöst (Inzucchi 2002). In abgeschlossenen klinischen Studien wurde

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

über Symptome einer hypoglykämischen Reaktion berichtet (Fachinformation Starlix, 2009).
Im Rahmen verschiedener großer Morbiditäts- und Mortalitätsstudien (ACCORD, ADVANCE, VADT) wurde bereits eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten beobachtet, die eine verstärkte Absenkung des HbA1c als Therapieziel hatten (ACCORD Study Group 2011; Zoungas et al. 2010; Duckworth et al. 2009; Akalin et al. 2009). Die Hinweise verdichten sich, dass die Sympathikusaktivierung und andere Mechanismen im Falle einer starken Blutzuckerabsenkung zu den beobachteten negativen Effekten führten – das gehäufte Auftreten von Hypoglykämien (insbesondere schweren Hypoglykämien) die positiven Effekte der strengeren Therapieführung aufheben.
Die Gewichtszunahme, die unter dem Einsatz verschiedener antidiabetischer Therapien (Insuline, Sulfonylharnstoffe) beschrieben wird, stellt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein wesentliches Problem dar, da diese eine langfristige stabile Einstellung erschwert und das Risiko für weitere kardiovaskuläre Folgeschäden weiter anhebt.

Bewertung:

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

Nach den Ergebnissen des IQWiG-Abschlussberichtes ist die Datenlage für die gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien unzureichend. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung ergab sich für beide Glinide kein Beleg für einen Unterschied im Schadenspotenzial. Die Datenlage war allerdings unzureichend, da in den Studien keine bzw. kaum Ereignisse auftraten. Bezogen auf die nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien blieb für den Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen die Beurteilung unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung insgesamt unklar, da die Datenlage unzureichend war. Für die anderen untersuchten Behandlungsoptionen ergab sich kein Beleg für Unterschiede hin-

sichtlich des Auftretens nicht schwerer bestätigter Hypoglykämien. Für diese Beurteilungen lag allerdings – mit Ausnahme des Vergleichs von Repaglinid mit Metformin – jeweils nur eine Studie vor.

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

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

Hinsichtlich des Körpergewichts zeigte sich in der Bewertung des IQWiG für die Vergleiche von Repaglinid (Monotherapie) bzw. Nateglinid (Kombinationstherapie mit Metformin) mit Sulfonylharnstoffen in den jeweiligen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gewichtsveränderungen zwischen den Behandlungsgruppen. Für Nateglinid beruhte diese Bewertung allerdings auf lediglich einer Studie.
In den beiden Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin traten in der Repaglinidgruppe lediglich marginale Gewichtsveränderungen auf, während die Patienten unter Metformingabe im Mittel 2 kg abnahmen. Der Gewichtsunterschied war in einer der beiden Studien statistisch signifikant, die zweite Studie enthielt keine Angaben zur Signifikanz. Insgesamt zeigte sich ein Hinweis auf eine stärkere Gewichtsabnahme unter Metformin. Die Relevanz des Effekts von 2 kg ist allerdings unklar.

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

Zu Sulfonylharnstoffen liegt mit der UKPD-Studie eine Langzeitstudie vor, die eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Folgekomplikationen gezeigt hat.
Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

9. Einwand:

Novartis

Langzeitdaten zu Nateglinid im Rahmen der NAVIGATOR-Studie

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

ellen Design mit Nateglinid (Starlix®) und Valsartan (Diovan®) behandelt, um zu beurteilen, ob bei diesen Patienten die Progression zum Diabetes und neue kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden können. Die Rekrutierung der Patienten für die Studie fand bereits von 2002 bis 2004 statt. Die Studiendauer wurde durch die Zahl der notwenigen Endpunkte gesteuert. Bei den primären Zielparametern wird u.a. die Frage untersucht, ob die Nateglinid-Therapie die Progression vom Prädiabetes zum Diabetes verlangsamen bzw. verhindern und das Auftreten von Ereignissen im Bereich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität reduzieren kann. Die kardiovaskulären Endpunkte umfassen z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder instabiler Angina pectoris sowie Revaskularisierungen. Die Studie erlaubt, das Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse qualitativ und quantitativ zu erfassen. Eine Aussage, ob der Nutzen durch ein unverhältnismäßig hohes Auftreten unerwünschter Ereignisse wie z.B. Anzeichen einer Herzinsuffizienz, die z.T. unter der Gabe der Glitazone beobachtet werden, geschmälert werden könnte, wird damit nach Studienauswertung möglich. Insbesondere die lange Nachbeobachtungszeit zeichnet diese Studie aus- auch wenn die Patientenpopulation im Hinblick auf den voll entwickelten Diabetes mellitus Typ 2 zu Beginn dieser Studie nicht abgebildet war. Da die Grenzziehung zwischen der gestörten Glukosetoleranz und dem Diabetes mellitus Typ 2 eine rein arbiträre ist, erscheint es uns daher nicht sinnvoll, die beobachteten Ergebnisse bei der Untersuchung von Nateglinid für Patienten mit gestörter Glukosetoleranz diese für den Diabetes mellitus kategorisch auszuschließen. Es erscheint hingegen plausibel, dass die beobachteten Effekte in einem Patientenkollektiv mit höherem Risikoprofil noch deutlicher zum Tragen kommen dürften.
Als Ergebnis der Studie zeigte sich eine leichte kardiovaskuläre Risikoreduktion, die allerdings in dem gewählten Patientenkollektiv mit niedrigerem Risikoprofil keine statistische Signifikanz erreichte (HR 0.93). Eine Gewichtszunahme wurde nicht beobachtet – das Gewicht blieb nach einer leichten Gewichtsabnahme zu Beginn der Therapie über einen Zeitraum von etwa 6 Jahren stabil. 19.6 % der Patienten unter Nateglinid und 11.3 % der Patienten unter Placebo berichteten Hypoglykämien von überwiegend leichtem Verlauf (Placebo-korrigiert 8.3 %).

Bewertung:

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

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

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

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

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

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

10. Einwand:

Novartis

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

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

Sulfonylharnstoffen zeigten ebenfalls eine den Sulfonylharnstoffen überlegene Nachhaltigkeit (Madsbad et al. 2001; Marbury et al. 1999).

Bewertung:

Bei dem Einwand handelt es sich in Teilen um die Darstellung des pharmakologischen Wirkprinzips. Der therapeutische Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität (z.B. Folgekomplikationen), Mortalität und Lebensqualität beziehungsweise ein möglicher Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen muss jedoch durch klinische Studien adäquater Methodik nachgewiesen werden. Es werden keine Studien vorgelegt, in denen die vom Stellungnehmer behauptete Senkung der Mortalität unter einer Therapie mit Gliniden nachgewiesen wird. In keiner der vom IQWiG bewerteten Studien wurde diese Zielgröße als Endpunkt untersucht.
Die postprandiale Blutzuckersenkung ist ein Surrogatparameter. Ein sich daraus möglicherweise ergebender Zusatznutzen der Glinide im Hinblick auf die genannten patientenrelevanten Endpunkte wie Morbidität, Mortalität und Lebensqualität ist anhand direkt vergleichender klinischer Studien unter Anwendung von Gliniden nachzuweisen, ansonsten handelt es sich zunächst um eine Hypothese. Daraus folgt, dass auch die zitierten Literaturstellen bezüglich postprandialen Blutglukosespiegeln zu keinen anderen Erkenntnissen führen.

Im IQWiG-Abschlussbericht zur Nutzenbewertung der Glinide 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[1] zu postprandialen Hyperglykämien Folgendes:

„Neben der globalen Einstellungsqualität wird die **postprandiale Hyperglykämie** von verschiedenen Autoren aufgrund pathophysiologischer Erwägungen, epidemiologischer Untersuchungen und klinischer Studien mit Surrogatparametern als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und für makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen angesehen (73–85). Derzeit liegen jedoch noch keine Interventionsstudien vor, die diesen Zusammenhang sichern oder die einen Vorteil für die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte bei gleichem

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

HbA1c belegen. Dies entspricht auch der aktuellen Bewertung der American Diabetes Association (ADA) (26;86).“

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

The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality Comparison of Fasting and 2-Hour Diagnostic Criteria. Arch Intern Med; 161; 397-404 /2001/
Bei der DECODE Studie handelt es sich um eine Analyse mehrerer Kohortenstudien bezüglich eines Vergleiches des Nüchternblutglukosespiegels und des Blutglukosespiegels zwei Stunden nach oraler Glukoseaufnahme hinsichtlich einer möglichen Prognose für Morbidität und Mortalität. Diese Studie ist methodisch und von der Fragestellung her nicht für eine Nutzenbewertung der Glinide im Vergleich zu anderen Therapieoptionen geeignet.

Nakagami T and the DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. Diabetologica; 47; 385-394 /2004/
Für diese Publikation gilt dasselbe wie für die vorher genannte.

Ristic et al. Nateglinide or gliclazide in combination with metformin for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone: 1-year trial results. Diabetes, Obesity and Metabolism; 9; 506-511 /2007/
Vom IQWiG wurde diese Studie ausgeschlossen, da es sich nicht um ein RCT handelt. Die vom Stellungnehmer angeführte Senkung postprandialer Blutzuckerspiegel war im Übrigen in dieser Fortführung der vom IQWiG eingeschlossenen Studie „2308“ zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Ebenfalls bestanden keine signifikanten Unterschiede der HbA1c-Senkung. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die patientenrelevanten Endpunkte Morbidität, Mortalität und Lebensqualität nicht untersucht wurden. Nur anhand der Blutzuckersenkung kann kein patientenrelevanter Nutzen oder Zusatznutzen der Glinide abgeleitet werden.

Kahn SE; Haffner SM; Heise MA et al., Glyemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. N Engl J Med; 355; 2427-2443 /2006/
Es handelt sich um eine Studie zur Untersuchung der Zeit bis zum Therapieversagen einer Monotherapie mit Rosiglitazon im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffen.
Die Studie ist von ihrer Fragestellung her nicht für eine Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide geeignet.

---

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

Madsbad S; Kilhovd B; Lager I et al., Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicenter study. Diabet Med; 18; 395-401 /2001/
Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie an Typ 2- Diabetikern, die entweder mit Repaglinid oder Glipizid behandelt wurden. Die Studiendauer betrug 12 Monate. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Hypoglykämien wurden als Sicherheitsendpunkt untersucht.
Als Ergebnis wurde unter Repaglinid eine signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gezeigt. Schwere Hypoglykämien traten nicht auf, die Rate nicht schwerer Hypoglykämien war zwischen Repaglinid und Glipizid ähnlich (15% vs. 19%, ohne Angaben von p-Werten). Nach Angaben in der Publikation traten in beiden Gruppen die meisten Ereignisse bei niedrigen Dosierungen und nicht vorbehandelten Patienten auf. Bei Glipizid traten Hypoglykämien zum größten Teil in der Titrationsphase auf. Diesbezüglich ist darauf hinzuweisen, dass die Spanne bezüglich des Einschlusskriteriums für den HbA1C-Wert bei einem Wert ≥ 6,5% begann und damit an der unteren Grenze des laut Leitlinien[3] empfohlenen Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 % lag. Für einen Teil der Patienten ist daher bereits fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Hinsichtlich der schlechteren Blutzuckerkontrolle ist aber auch anzumerken, dass die Erhaltungsdosis für Glipizid im Allgemeinen zwischen 2,5 und 20 mg liegt (höchste empfohlene Tagesdosis 40 mg). In der Studie wurden maximal 15 mg Glipizid pro Tag eingesetzt.

Aus der Studie ergibt sich insgesamt keine andere Bewertung der vorliegenden Fragestellung.

Marbury T ; Huang WC ; Strange P et al., Repaglinide versus glyburide : a one-year comparison trial. Diabetes Res Clin Pract; 43; 155-166 /1999/
Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Repaglinid mit Glibenclamid verglichen wurde. Die Studiendauer betrug ein Jahr. Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheitsstudie. Untersucht wurde primär die Veränderung der HbA1c-Werte. Darüber hinaus wurden Sicherheitsaspekte wie die Hypoglykämierate untersucht. Repaglinid zeigte hinsichtlich der Blutzuckersenkung eine vergleichbare Wirkung wie Glibenclamid, die Hypoglykämierate war ebenfalls vergleichbar.

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

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

---

3 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; [cited: tt.mm.jjjj]; DOI: 10.6101/AZQ/000213

11. Einwand:

Novartis

Glinide als gleichberechtigte Therapieoption im Rahmen der aktuellen DDG-Leitlinien

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

Bewertung:

Es trifft aus rechtlicher Sicht nicht zu, dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß §§ 2 Abs.1 Satz 3 i.V.m. 92 Abs.1 SGB V für Arzneimittel im Allgemeinen und für die Glinide im Besonderen in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien konkretisiert werde. Nach der Rechtsprechung des BSG bestimmen nämlich nicht Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften den Umfang der Leistungsansprüche der Versicherten der GKV. Das Leistungsrecht ist vielmehr insbesondere von den Vorgaben des § 2 Abs 1 Satz 1 und 3, § 12 SGB V geprägt, wonach Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechen müssen (vgl.BSG, Urteil vom 30.09.2009, B 1 KR 5/09 R, zitiert nach juris, dort Rn.47 - Methylphenidat). Daraus wird deutlich, dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse grundsätzlich auf der Basis von wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Studien höchster Qualität mit patientenrelevanten Endpunkten zu ermitteln und festzustellen ist..

In der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie[3] Therapie des Typ-2-Diabetes finden sich auf S. 52 folgende Ausführungen: *„Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.“*

Diesen Angaben zufolge sollen Glinide nicht gleichrangig, sondern aufgrund nicht gesicherten Vorteils allenfalls nachrangig eingesetzt werden.

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

Bei der vorgelegten Literatur handelt es sich nicht um eine Leitlinie, sondern um eine sehr kurz gefasste Praxisempfehlung, die für eine Bewertung hinsichtlich der Zweckmäßigkeit der Glinide nicht ausreicht.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

12. Einwand:

Novo Nordisk

Auswahl unterschiedlicher Therapieoptionen

Allgemeine Ziele der Therapie des Typ 2 Diabetes umfassen die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität, Kompetenzsteigerung der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung, Verminderung eines Krankheitsstigmas, Behandlungszufriedenheit, Förderung der Therapieadhärenz, Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen, Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie), Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms, Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten, Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung) sowie der Reduktion von Morbidität und Mortalität[3].
[…]
Für alle an der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) beteiligten Fachgesellschaften stellt Metformin die erste Wahl in der Monotherapie dar. Alternativ kann bei Unverträglichkeit von bzw. Kontraindikation gegen Metformin eine Therapie mit einem Sulfonylharnstoff, Alpha-Glucosidase-Hemmer, **Glinid**, Dipeptidylpeptidase IV-Inhibitoren, Sodium Dependent Glucose Transporter 2-Hemmer, Pioglitazon oder Insulin initiiert werden. Wird das individuelle HbA_{1c}-Ziel mit einer der zuvor genannten Monotherapien nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, ist eine Zweifach-Kombinationstherapie oder eine Insulin-Monotherapie angezeigt[3].
[…]
Um auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten besser eingehen zu können, benötigen Ärzte daher eine breite Auswahl unterschiedlicher Therapieoptionen, die im Markt zur Verfügung stehen und verordnungsfähig sein sollten.
Um eine bestmögliche Versorgung für Patienten mit Typ 2 Diabetes zu gewährleisten, sollten Ärzte vor allem Zugang zu innovativen Antidiabetika bekommen. Innovative Antidiabetika bieten neue Therapieansätze, die bei vielen Patienten zur Erreichung des Therapieziels führen können. Individuell kann jedoch nach Einschätzung des behandelnden Arztes die Wahl eines etablierten Antidiabetikums, wie im vorliegenden Fall eines Glinids (ggf. in Kombination mit anderen Antidiabetika), indiziert sein und zum Therapieerfolg beitragen.

Bewertung:

Zu den Empfehlungen in der Nationalen Versorgungsleitlinie siehe Einwand 11.

Für die Glinide liegen zu den patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität, diabetische Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine relevanten Studien vor. Keine der bisher vorliegenden Studien ist darauf ausgelegt, einen Nutzen der Glinide hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse nachzuweisen oder das Schadenspotenzial hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken zu untersuchen.

Da die Zweckmäßigkeit der Glinide wegen des Fehlens von aussagekräftigen wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Endpunktstudien nicht als nachgewiesen angesehen werden kann, steht die durch den Verordnungsausschluss der Glinide bewirkte Einschränkung der Therapiefreiheit des Arztes und des Versorgungsanspruchs der Versicherten am Maßstab der Gewährleistungsfunktion der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 SGB V im Einklang mit höherrangigen Recht.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

13. Einwand:

Novo Nordisk

Therapeutischer Nutzen der Glinide

Nach Ansicht von Novo Nordisk ist der therapeutische Nutzen der Glinide allgemein und von Repaglinid (NovoNorm®) im Besonderen durch eine Vielzahl von Studien erwiesen und durch über 16 Jahre Erfahrung in der klinischen Praxis etabliert. Dies wurde zudem von der European Medicines Agency (EMA) mit der Zulassung 1998 und der Verlängerung der Zulassung 2008 bestätigt:

- Repaglinid bewirkt eine signifikante Reduktion der postprandialen und Nüchternblutzuckerwerte [3]
- Repaglinid ermöglicht eine effektive glykämische Kontrolle mit einer HbA_{1c}-Senkung von 2,3% (p=0,018) im Vergleich zu Placebo [4-8]
- Repaglinid zeigte in Studien ein 60% reduziertes Risiko schwerer Hypoglykämien im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen [9-13]
- Die Kombination von Repaglinid mit Metformin erwies sich als effektiver als eine Metformin-Monotherapie [14-17]
- Die Stimulation der Insulinsekretion zu den Mahlzeiten bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Repaglinid ist vergleichbar mit der physiologischen Sekretion bei Gesunden [18-22]
- Durch über 16 Jahre Erfahrung liegen gut dokumentierte Sicherheitsprofile bezüglich makrovaskulärer Langzeitfolgen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod vor [23-25]
- Repaglinid kann flexibel bis zu 30 Minuten vor den Mahlzeiten eingenommen werden [3]

Ob und in welchem Ausmaß ein Medikament im Einzelfall bei einem Patienten wirkt und/oder Nebenwirkungen hervorruft, hängt von vielen individuellen Faktoren (z.B. Komorbiditäten, Compliance, Begleitmedikation etc.) ab, die in klinischen Studien nicht in vollem Ausmaß abgebildet und somit vorhergesagt werden können. Die Therapieentscheidung sollte deshalb immer vom behandelnden Arzt in Abhängigkeit der klinischen Evidenz, der Erfahrung, dem Patientenbild und den Patientenpräferenzen getroffen werden. Repaglinid bietet vielfältige Vorteile bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes und sollte deshalb weiterhin im Markt verordnungsfähig bleiben.

Bewertung:

Zur Abgrenzung der Entscheidung des G-BA von der der Zulassungsbehörde siehe Bewertung zu den Einwänden 2 und 3.

Literaturstelle 3: Novo Nordisk. Fachinformation NovoNorm®. Stand: 04.2012. [Zuletzt geprüft am: 08.04.2015]. URL: https://www.fachinfo.de (Zugriff für Fachangehörige nach Anmeldung; Suchbegriff "NovoNorm").

Fachinformation NovoNorm®

Postprandiale und Nüchternblutzuckerwerte sind für die vorliegende Fragestellung der Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide keine patientenrelevanten Zielgrößen (siehe Bewertung zu Einwand 10).

Literaturstelle 4: Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P, Dejgaard A. Comparison between repaglinide and glipizide in Type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. Diabet Med 2001;18(5):395-401.

Siehe Bewertung zu Einwand 10.

Literaturstelle 5: Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. Diabetes Res Clin Pract 1999;43(3):155-166.

Siehe Bewertung zu Einwand 10.

Literaturstelle 6: Owens DR. Repaglinide--prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. Diabet Med 1998;15 Suppl 4:S28-S36.

Narrative Übersicht zur Pharmakologie von Repaglinid. Sie ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Literaturstelle 7: Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N *et al.* Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. Diabetes Care 2004;27(6):1265-1270.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil ein Einsatz der Glinide außerhalb des Zulassungsstatus erfolgte.

Literaturstelle 8: Van Gaal LF, Van Acker KL, De Leeuw IH. Repaglinide improves blood glucose control in sulphonylurea-naive type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2001;53(3):141-148.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 9: Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. Diabetes Care 1999;22(5):789-794.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 10: Plosker GL, Figgitt DP. Repaglinide : a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. Pharmacoeconomics 2004;22(6):389-411.

Review zur Pharmakoökonomie von Repaglinid, welches für die vorliegende Fragestellung nicht relevant ist.

Literaturstelle 11: Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of Type 2 diabetes during Ramadan fasting. Diabetes Res Clin Pract 2002;58(1):45-53.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 12: Nattrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of Type 2 diabetes? Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24 Suppl 3:S21-S31.

Narrative Übersicht zur prandialen Blutzuckerregulation, die für die vorliegende Fragestellung nicht relevant ist.

Literaturstelle 13: Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB *et al.* Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: A randomized, open-label, two-period, cross-over trial. Diabetes Care 2006;29(8):1918-1920.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 14: Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J *et al.* Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22(1):119-124.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 15: Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N *et al.* Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. Diabetes Care 2003;26(7):2063-2068.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 16: Reboussin DM, Goff DC, Jr., Lipkin EW, Herrington DM, Summerson J, Steffes M *et al.* The combination oral and nutritional treatment of late-onset diabetes mellitus (CONTROL DM) trial results. Diabet Med 2004;21(10):1082-1089.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 17: Shapiro MS, Abrams Z, Lieberman N. Clinical experience with repaglinide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Isr Med Assoc J 2005;7(2):75-77.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil es sich nicht um ein RCT handelt.

Literaturstelle 18: Abbink EJ, van der Wal PS, Sweep CG, Smits P, Tack CJ. Compared to glibenclamide, repaglinide treatment results in a more rapid fall in glucose level and beta-cell secretion after glucose stimulation. Diabetes Metab Res Rev 2004;20(6):466-471.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 19: Hollingdal M, Sturis J, Gall MA, Damsbo P, Pincus S, Veldhuis JD *et al.* Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in Type 2 diabetes. Diabet Med 2005;22(10):1408-1413.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 20: Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T. Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23(4):518-523.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 21: Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Passariello N, Barone M, Paolisso G. Repaglinide is more efficient than glimepiride on insulin secretion and post-prandial glucose excursions in patients with type 2 diabetes. A short term study. Diabetes Metab 2004;30(1):81-89.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 22: Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porksen N. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide. Diabetes Care 2002;25(2):342-346.

Die Studie wurde vom IQWiG im Abschlussbericht A05-05C geprüft, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Studiendauer unter 24 Wochen lag.

Literaturstelle 23: Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R *et al.* Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154(9):602-613.

Systematische Übersichtsarbeit zu oralen Antidiabetika beim Typ-2-Diabetes. Aus diesem Review lassen sich keine Hinweise auf den Nutzen der Glinide hinsichtlich der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte ableiten.

Literaturstelle 24: Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, Escobar MA, Perez V, Corzo R *et al.* Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. Int J Cardiol 2013;166(2):404-412.

Es handelt sich um eine Studie zur Metformin-Therapie, nicht zu Repaglindid.

Literaturstelle 25: Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML *et al.* Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32(15):1900-1908.

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie auf Basis eines Registers, nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Sie ist für die vorliegende Fragestellung aufgrund des möglichen Verzerrungspotenzials methodisch nicht ausreichend valide.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

14. Einwand:

<u>Novo Nordisk</u>

<u>Kein hinreichender Beleg für Unzweckmäßigkeit oder Unwirtschaftlichkeit der Glinide</u>

Nach Ansicht von Novo Nordisk liegt immer noch kein hinreichender Beleg der Unzweckmäßigkeit oder Unwirtschaftlichkeit der Glinide gegenüber Therapiealternativen vor. Es wurde lediglich keine weitere Evidenz zum therapeutischen Nutzen, in Form versorgungsrelevanter Studien, geliefert. Wie bereits erwähnt ist nach Ansicht von Novo Nordisk der therapeutische Nutzen von Repaglinid in klinischen Studien sowie in langjähriger Erfahrung in der klinischen Routine hinreichend und detailliert erwiesen und bedarf aus Sicht von Novo Nordisk keiner weiteren Evidenz.

Bewertung:

Nach § 92 Abs. 2a SGB V kann der G-BA ergänzende versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels fordern. Nach der Vorlage der Studien entscheidet der G-BA über die Zweckmäßigkeit des zu bewertenden Arzneimittels. Werden die Studien nicht oder nicht rechtzeitig vorgelegt, kann der G-BA das Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit ausschließen. Dies gilt auch, wenn der pharmazeutische Unternehmer nicht innerhalb eines Jahres nach Beschlussfassung nach Absatz 1 nachweisen kann, dass er mit der Studie begonnen hat (vgl. 4. Kap. § 13 Abs. 4 VerfO). Im vorliegenden Fall hat kein pharmazeutischer Unternehmer nachgewiesen, dass er mit der Studie begonnen hat.

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

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

15. Einwand:

<u>vfa</u>

<u>Bindungswirkung der Zulassung und Expertise des BfArM</u>

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

Maßstab der Bewertung von Arzneimitteln ist gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse. Dieser wird jedoch bereits in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien konkretisiert. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird die Therapie mit Gliniden in Ausnahmen mit anderen oralen Antidiabetika empfohlen, wenn beispielsweise Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten vorliegt. (Bundesärztekammer et al. 2014). Damit ist die Zweckmäßigkeit der Therapie bereits gem. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse belegt, so dass versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit (§ 92 Abs. 2a SGB V) nicht notwendig und vor dem Hintergrund der geringen Versorgungsrelevanz unverhältnismäßig erscheinen.

Es überrascht nicht, dass im vorliegenden Fall keine Studie begonnen wurde. Es unterstreicht jedoch die bereits am Anfang eingebrachte Expertenmeinung des BfArM.

Bewertung:

Wie das LSG Berlin-Brandenburg unter Auswertung der Rechtsprechung des BSG zur Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung festgestellt hat (vgl. Urteil vom 15.05.2013, L 7 KA 113/10 KL, zitiert nach www.sozialgerichtsbarkeit.de), steht die an den Regelungen des SGB V orientierte Frage nach Nutzen und Zweckmäßigkeit eines Arzneimit-

tels eigenständig neben der arzneimittelrechtlichen Zulassung eines Arzneimittels, denn von letzterer darf nicht automatisch auf seine Zweckmäßigkeit im krankenversicherungsrechtlichen Sinne geschlossen werden. Eine rechtsgebietsübergreifende Bindung in dem Sinne, dass all dasjenige, was arzneimittelrechtlich zulässig ist, zwingend auch zur krankenversicherungsrechtlichen Leistungspflicht der Krankenkassen führen müsste, ist gesetzlich nämlich nicht angeordnet worden (so ausdrücklich Bundessozialgericht, Urteil vom 27. September 2005, B 1 KR 6/04 R, zitiert nach juris, dort Rdnr. 22). Das Krankenversicherungsrecht stellt vielmehr zusätzliche, über das Arzneimittelrecht hinausgehende Anspruchsvoraussetzungen für die Pflicht zur Leistungsgewährung auf. 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 (Bundessozialgericht, a.a.O.; vgl. auch Urteil vom 14. Dezember 2011, B 6 KA 29/10 R [Monapax], zitiert nach juris, dort Rdnr. 48).

Zudem wird auf die Ausführungen in der Bewertung zu den Einwänden 2 und 3 verwiesen.

Ferner trifft es aus rechtlicher Sicht nicht zu, dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß §§ 2 Abs.1 Satz 3 i.V.m. 92 Abs.1 SGB V für Arzneimittel im Allgemeinen und für die Glinide im Besonderen in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien konkretisiert werde. Nach der Rechtsprechung des BSG bestimmen nämlich nicht Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften den Umfang der Leistungsansprüche der Versicherten der GKV. Das Leistungsrecht ist vielmehr insbesondere von den Vorgaben des § 2 Abs 1 Satz 1 und 3, § 12 SGB V geprägt, wonach Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechen müssen (vgl.BSG, Urteil vom 30.09.2009, B 1 KR 5/09 R, zitiert nach juris, dort Rn.47 - Methylphenidat). Daraus wird deutlich, dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse grundsätzlich auf der Basis von wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Studien höchster Qualität mit patientenrelevanten Endpunkten zu ermitteln und festzustellen ist.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

3.3 Einwände zum geplanten Verordnungsausschluss

16. Einwand:

Pro Generika

Verordnungsausschluss nur für nicht-rabattierte Verordnungen

Aus gutem Grund hat der Gesetzgeber in § 92 Abs. 2a SGB V festgelegt, dass der G-BA nur „im Einzelfall“ ergänzende versorgungsrelevante Studien einfordern soll. Die dargelegten Argumente sprechen dafür, den Verordnungsausschluss von Repaglinid dahingehend abzuändern, dass die Wirtschaftlichkeit der Verordnung von Repaglinid durch Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V hergestellt wird und somit kein Verordnungsausschluss für den Gesamtwirkstoff, sondern ausschließlich für nicht-rabattierte Verordnungen, erfolgt.

Bewertung:

Der Beschluss zur Verordnungseinschränkung der Glinide findet seine Begründung in der Sicherstellung der Qualität der Versorgung der GKV-Versicherten mit zweckmäßigen Arzneimitteln. Eine Behandlung mit einem Arzneimittel, welches unzweckmäßig ist, kann nicht wirtschaftlich im Sinne des § 12 Abs.1 SGB V sein. Zudem kann durch den Abschluss von Rabattverträgen unter Arzneimitteln ein nicht nachgewiesener Nutzen bzw. eine nicht nachgewiesene Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels mit Blick auf die Gewährleistung einer qualitätsgesicherten Versorgung der Versicherten der GKV mit Arzneimitteln am Maßstab der Qualitätskriterien in §§ 2 Abs.1 Satz 3, 12 Abs.1 und 92 Abs.1 SGB V nicht kompensiert werden. Der Nutzen bzw. die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels erhöht sich nicht durch die Absenkung seines Abgabepreises. Daher steht die Verordnung von Arzneimitteln, die als unwirtschaftlich im Sinne des § 12 Abs.1 SGB V anzusehen sind, weil ihre Zweckmäßigkeit nicht nachgewiesen ist, sowohl dem Ziel der Stabilisierung und dem Erhalt der Finanzierbarkeit der GKV als auch der Gewährleistung einer guten Versorgungsqualität diametral entgegen.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

17. Einwand:

<u>Hexal</u>

<u>Verhältnismäßigkeit eines Verordnungsausschlusses</u>

Angesichts der aus Kostenträgersicht positiven Ausgabenentwicklung für Glinide gegenüber dem Zeitraum vor dem Markteintritt der Repaglinid-Generika sehen wir keinen Anlass für ein Weiterverfolgen dieses Themas. Die Gegebenheiten für Repaglinid haben sich in den letzten Jahren stark verändert, so dass aus G-BA-Sicht überprüft werden sollte, ob die Verhältnismäßigkeit eines Verordnungsausschlusses überhaupt gegeben ist.

Zum einen ist die Datenlage hinsichtlich der Zweckmäßigkeit der Glinide gegenüber den Sulfonylharnstoffen nicht so viel schlechter, als dass dies einen Verordnungsausschluss der Glinide, die bereits seit vielen Jahren erfolgreich angewendet werden, rechtfertigen würde.
Repaglinid ist bereits seit 1998 auf dem Markt und wurde seitdem umfangreich angewendet. Im Rahmen dieser jahrelangen Anwendung von Repaglinid konnten ausreichend Erfahrungen mit dem Wirkstoff gemacht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Glinide wird positiv bewertet. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde eine relevante Senkung des Surrogatparameters HbA1c gezeigt. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erläutert in seiner Stellungnahme vom 24. August 2012, dass „ungeachtet des Fehlens kardiovaskulärer Langzeitstudien, das Nutzen-Schaden-Verhältnis für Sulfonylharnstoffe und Glinide positiv bewertet wird. Eine klare Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurde für beide Substanzklassen durch eine relevante Senkung des akzeptierten Surrogatparameters HbA1c gezeigt, wodurch auch eine günstige Beeinflussung der Diabetes-bedingten mikrovaskulären Folgeerkrankungen zu erwarten ist, was [nach Auffassung des BfArM] durch die Glibenclamid-Ergebnisse der UKPDS-Studie unterstrichen wird.“
[…] Durch die kurze Wirkungsdauer von Repaglinid ist Repaglinid besser steuerbar als langwirkende Sulfonylharnstoffe, bei denen die Gefahr von protrahierten (bis zu 72 Stunden) Hypoglykämien vorhanden sein kann.

In der aktuellen *Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes* sind unter den Therapiealgorithmen für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus neben den anderen oralen Antidiabetika (wie beispielsweise Sulfonylharnstoffe) auch die Glinide aufgeführt, wenn unter Metformin keine hinreichende Einstellung der Stoffwechselsituation erreicht werden kann.[…]

Zum anderen sind die Preise für Repaglinid durch den Markteintritt von Generika und die Ausschreibungen von Rabattverträgen außerordentlich gefallen, so dass die Ressourcen der Gesetzlichen Krankenversicherung durch die Verordnung von Repaglinid nicht länger unverhältnismäßig mehr belastet werden als durch die Verordnung von Sulfonylharnstoffen.

Zur Preisentwicklung haben wir beispielhaft einige Daten zusammengestellt:

- Der maximale generische Preisvorteil auf Listenpreisebene liegt bei ca. 54 % (AVP Repaglinid Hormosan 1 mg 120 Tabletten gegenüber Novonorm 1 mg 120 Tabletten, Stand Lauertaxe 15.12.2014).
- Der Durchschnittspreis auf Basis APU betrug vor Generikaeintritt pro Tablette 24,7 ct, nach Generikaeintritt ist er um 20 % auf 19,8 ct abgesunken (Quelle: IMS MAT 9/2014 gegenüber MAT 9/2009).
- Eine zusätzliche Erhöhung der Wirtschaftlichkeit hat sich durch die Einführung einer N3-Packung mit 180 Stück ergeben, die vom Erstanbieter nicht angeboten wurde.
- Durch Einführung der innovativen Wirkstärke 4 mg zur Ermöglichung einer einmaligen Einnahme der möglichen Höchstdosis 4 mg ergibt sich eine Erhöhung der Compliance. Dies war vorher mit der Zweimalgabe von 2 mg abzudecken.
- Der Generikaanteil nach Verordnungen liegt für Repaglinid aktuell bei 81,7 % (Quelle: IMS MAT 10/2014).
- Die Rabattvertragsabdeckung beträgt laut IMS 99,4 %. Dies ist ein überdurchschnittlicher Wert, ebenso wie die Umsetzungsrate der Ausschreibungen, welche 83 % beträgt. Wenngleich die konkreten Rabatte nicht veröffentlicht werden können, so ist doch mit Sicherheit davon auszugehen, dass durch die aufgrund von Wirkstoffausschreibungen abgeschlossenen Rabattverträge die Ausgaben der GKV für Repaglinid zusätzlich ganz erheblich reduziert werden.

[…]

Bewertung:

Vor dem Hintergrund, dass die Markteinführung der Glinide bereits im Jahre 1998 (Repaglinid) bzw. 2001 (Nateglinid) erfolgte, hätte der Zeitraum bis heute ausgereicht, die erforderlichen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten durchzuführen.

Die Ausgabenentwicklung der Glinide ist für die vorliegende Fragestellung kein Entscheidungskriterium.

Bezüglich der Abgrenzung zur Zulassungsentscheidung siehe Bewertung zu den Einwänden 2 und 3.

Die Verordnungseinschränkung der Glinide ist auch nicht unverhältnismäßig. Die gesetzlichen Regelungen in § 92 Abs.2a SGB V zu den Anforderungen an die Verordnungsbeschränkung von Arzneimitteln unter dem Gesichtspunkt der Zweckmäßigkeit sollen eine verhältnismäßige Vorgehensweise bei der Regulierung von Arzneimitteln sicherstellen, deren Unzweckmäßigkeit aufgrund einer unklaren Datenlage nicht mit der erforderlichen Sicherheit beurteilt werden kann. Sofern die Unzweckmäßigkeit nicht belastbar erwiesen ist, ist der G-BA zunächst gehalten, die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer zur Durchführung

einer versorgungsrelevanten Studie aufzufordern. Erst dann, wenn die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer der Forderung zur Durchführung der Studie nicht nachkommen, ist der G-BA berechtigt, das Arzneimittel trotz unklarer Datenlage von der Versorgung auszuschließen. Damit trägt das Gesetz dem im Verhältnismäßigkeitsgrundsatz verankerten Grundsatz der Erforderlichkeit Rechnung. Er besagt, dass ein intensiver Eingriff in eine Rechtsposition nur dann gerechtfertigt ist, wenn kein milderes Mittel gleicher Eignung zur Verfügung steht, genauer: wenn kein anderes Mittel verfügbar ist, das in gleicher (oder sogar besserer) Weise geeignet ist, den Zweck zu erreichen, aber den Betroffenen und die Allgemeinheit weniger belastet. Im Lichte dieser Betrachtung erweist sich der Beschluss zur Verordnungseinschränkung der Glinide als verhältnismäßig. Der G-BA hat die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer zunächst zur Durchführung einer versorgungsrelevanten Studie zur Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide aufgefordert. Nachdem die pharmazeutischen Unternehmen dieser Forderung nicht nachgekommen sind, erweist sich die Verordnungseinschränkung der Glinide als erforderliche Maßnahme, um diese Wirkstoffgruppe einer dem Sinne und Zweck des Gewährleistungsauftrags in § 92 Abs.1 SGB V entsprechenden Regulierung zuzuführen.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

18. Einwand:

<u>Hexal</u>

<u>Ausnahmeregelung</u>

Was die vom G-BA vorgeschlagene Ausnahme vom Erstattungsausschluss angeht, also die Verordnungseinschränkung von Repaglinid „nur für die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml/min, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist“, befürchten wir den völligen Wegfall dieser Therapieoption. Die Patientenzahlen, die nach der Umsetzung der Erstattungseinschränkung noch zu Lasten der GKV mit Repaglinid versorgt werden dürfen, sind im Vergleich zu heute minimal. Wir sehen die drohende Gefahr, dass das Vorhalten von Repaglinid-Arzneimitteln in zukünftig dann so geringen Stückzahlen vor dem Hintergrund niedriger Preise und insbesondere der kleinen Margen in den über Wirkstoffausschreibungen abgeschlossenen Rabattverträgen von den pharmazeutischen Unternehmen keinesfalls auch nur ansatzweise wirtschaftlich geleistet werden kann. Daher rechnen wir mit dem Rückzug der Anbieter aus dem deutschen Markt. De facto wird die Verordnungseinschränkung von Repaglinid dann den völligen Wegfall der oben genannten Therapieoption bedeuten.

Bewertung:

Der Einwand rechtfertigt nicht die uneingeschränkte Verordnungsfähigkeit von Repaglinid vor dem Hintergrund der fehlenden Zweckmäßigkeit.
Es wird darauf hingewiesen, dass auch andere Therapieoptionen für die Behandlung niereninsuffizienter Patienten zur Verfügung stehen.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

19. Einwand:

Hexal

Erforderliche Umstellungen

Wir geben zu bedenken, dass durch den Ausschluss von der Erstattungsfähigkeit diejenigen GKV-Versicherten, die bereits seit Jahren auf Repaglinid eingestellt sind, auf andere Präparate umgestellt werden müssen. Das wird nicht nur für diese Patienten psychische und körperliche Belastungen zur Folge haben, sondern dürfte auch für die Gesetzliche Krankenversicherung aufgrund nachlassender Compliance mit zusätzlichen Kosten verbunden sein.

Bewertung:

Der Einwand rechtfertigt nicht die uneingeschränkte Verordnungsfähigkeit von Repaglinid vor dem Hintergrund der fehlenden Zweckmäßigkeit.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

20. Einwand:

Fachkommission Diabetes Bayern (FKDB), Zentrum für Diabetes- und Stoffwechselerkrankungen m&i-Fachklinik Bad Heilbrunn

Die Verordnung von Gliniden sollte weiterhin ermöglicht werden. Zusätzliche Studienevidenz kann leider nicht vorgelegt werden - diese ist unzureichend, weil hinter den Gliniden nie ein großes wirtschaftliches Interesse der Pharmaindustrie stand!
In Dutzenden von äußerst eindrucksvollen Fällen aus der täglichen Praxis waren die Glinide, insbes. Repaglinid, von außergewöhnlichem Nutzen für die Patienten: Die gefährliche Gabe von langwirksamen Sulfonylharnstoffen (die Pat. hatten vorher z.T. schwerste Unterzucker und / oder starke Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoffen) konnte so verhindert werden, und es resultiert im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen eine flexible Therapie, die dem Alltag der Patienten zurechtkommt (Essen= Tablette, kein Essen = keine Tablette).
Insbesondere konnte die sehr teure, aufwändige und nebenwirkungsreiche Gabe von prandialem Insulin oftmals umgangen bzw. abgesetzt werden, und durch Repaglinid ersetzt werden: Die Patienten waren zufrieden, die Diabeteseinstellung sehr gut und flexibel, Kosten blieben niedrig. Da die Glinide generisch verfügbar sind, besteht schon deswegen kein Kostendruck, die Verordnung zu unterbinden.

Norbert Schöll (MVZ MEDIC-CENTER Nürnberg)

Glinide stellen in Einzelfällen in der diabetologischen Praxis eine unverzichtbare Alternative da, so dass eine Verordnung in Einzelfällen (z.B. nur in Diabetesschwerpunktpraxen) auch weiterhin gewährleistet sein muss.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 12.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie – Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Januar 2016
von 13.32 Uhr bis 13.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Hexal AG:**

Frau Geiger

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Niemeyer

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

Frau Marquardt

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.32 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße Sie ganz herzlich zur mündlichen Anhörung. Zur Diskussion steht die Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie, Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse, hier das Thema Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit der Intention Verordnungseinschränkungen für die Wirkstoffe Nateglinid und Repaglinid, ausgenommen bestimmte Behandlungen von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance bestimmter Größe mit Repaglinid etc. pp. Ich lese das im Weiteren nicht mehr vor.

Ich begrüße ganz herzlich einen relativ kleinen Kreis, einen bescheidenen Kreis. Bevor wir aber in die Anhörung einsteigen, möchte ich der Fairness halber in Erinnerung rufen – ich sage das bewusst und mit dieser Wortwahl, denn ich gehe davon aus, Sie kennen die Entscheidung des LSG Berlin-Brandenburg vom 27. Mai 2015, die mittlerweile rechtskräftig geworden ist. Es geht um die Frage der Beanstandung durch das BMG zu dem Beschluss des G-BA vom 17. Juni 2010. Mit dieser Entscheidung hat das LSG die Beanstandungsverfügung des BMG gegen den damaligen Beschluss vom 17. Juni 2010 für rechtswidrig erklärt und aufgehoben. Ich zitiere inhaltlich aus dieser Entscheidung: Nach der Feststellung des LSG ist der G-BA damit berechtigt, den noch nach alter Rechtslage gefassten Beschluss zur Verordnungseinschränkung durch eine Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft zu setzen und das nach neuem Recht eingeleitete Verfahren mit sofortiger Wirkung einzustellen. – Ich weise auf diese Situation hin. Der G-BA hat nicht entschieden, wie er mit diesem Tatbestand insgesamt umgeht. Das wird hier im Ausschuss und danach im Plenum beraten werden. Ich will überhaupt keinen Hinweis geben, wie die Beratung ausgehen könnte. Ich wollte Sie nur der Fairness halber darauf aufmerksam machen. – Sie nicken alle verständig. Ich nehme an, die Sachlage ist Ihnen bekannt.

Zum Verfahren selbst – wir sind insofern „alte Hasen“ –: Sie wissen, dass Wortprotokoll geführt wird. Es läuft ein Tonband mit. Meine Bitte wäre, wenn auch die Zahl der Teilnehmer klein ist, Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen zu nennen, damit das im Protokoll richtig vermerkt ist.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung von Hexal Frau Geiger, von Novo Nordisk Pharma GmbH Herrn Dr. Niemeyer, vom BPI Frau Marquardt und vom vfa Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Bevor wir einsteigen, wünsche ich Ihnen ein gutes 2016. Ich bin etwas zurückhaltend, ob ich Ihnen Erfolg wünschen soll oder uns. Ich bin der Auffassung, dass wir gemeinsam ein gewisses Ziel haben. Auf jeden Fall sollte man auf eine vernünftige Zusammenarbeit achten. Das zu 2016. – Wer von Ihnen möchte einsteigen? – Herr Niemeyer, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk): Herzlichen Dank für die einleitenden Worte. Wir wünschen Ihnen und uns auch ein gutes und schönes Zusammenarbeiten für das Jahr 2016. Vielleicht umreiße ich in kurzen Worten unsere Position. Ich möchte gar nicht lange ausfüh-

ren. Sie haben unsere Stellungnahme gelesen. Für uns geht es darum, noch einmal darauf hinzuweisen, dass wir im Falle der Glinide davon sprechen, dass wir ein Produkt im Markt haben, das mittlerweile Generikumstatus hat, das 1998 zuerst zugelassen wurde, dessen Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von der EMA 2008 bestätigt wurde. Wir haben in 16 Jahren Versorgungsdaten und Erfahrungen in zahlreichen Safety-Datenbanken gesammelt, die von den Unternehmen monitoriert werden, aber auch von der EMA. Aus diesem Grunde haben wir keine Veranlassung gesehen, neue Evidenz generieren zu müssen. Denn die Evidenz, die mittlerweile vorliegt, ist so massig, so vielfältig und so aussagekräftig, dass wir keine Notwendigkeit gesehen haben, durch eine weitere Studie neue Evidenz generieren zu können, die in der Qualität und Aussagesicherheit über 16 Jahren Versorgungsroutine liegen kann.

Wir sind der Meinung, dass es daher genug Evidenz zur Wirksamkeit und Verordnungsfähigkeit der Glinide gibt. Wir sind auch der Meinung, dass der verschreibende Arzt eine ausreichende Anzahl von Präparaten zur Verfügung haben soll, um patientenindividuell entscheiden zu können; denn das ist das Hauptkriterium. Eine Therapie ist niemals gießkannenmäßig für alle Patienten geeignet. Das wissen Sie, das wissen wir. Vielmehr ist es wichtig, dass der Arzt mit dem Patienten zusammen auf die Zielsetzung achtet, dass er mit ihm zusammen entscheidet und die richtige Therapie wählt. Daher glauben wir, dass die Glinide – in unserem Fall Repaglinid – in der Verordnung und in der Versorgung Bestand haben sollte.

Wir möchten abschließend darauf hinweisen, dass es aus unserer Sicht keinerlei Notwendigkeit für neue Studiendaten gibt, weil es 16 Jahre in der Verschreibung ist und weil wir Sicherheitsdaten gegenüber Sulfonylharnstoffen haben. Wir haben Sicherheitsdaten zu kardiovaskulären Endpunkten etc. pp. Es gibt aus unserer Sicht keine Veranlassung, daran zu zweifeln. – Damit möchte ich es belassen. Wir stehen natürlich für Fragen zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Niemeyer. – Ich frage die anderen Teilnehmer: Wollen Sie sich ergänzend äußern? – Frau Geiger.

Frau Geiger (Hexal): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Einladung zur heutigen mündlichen Anhörung. In unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir dem G-BA gegenüber dargelegt, dass wir die Verordnungseinschränkung für Repaglinid für unsachgemäß halten. Diese Aussage möchten wir folgend ergänzend begründen.

Bei uns im Haus wurde keine positive Entscheidung für den Start einer entsprechenden Studie, wie sie eigentlich vom G-BA gefordert wurde, getroffen. Gegen die Durchführung einer Studie sprechen und sprachen für uns zum einen die Planungsunsicherheit und zum anderen der extreme Preisdruck, welcher durch die Wirkstoffausschreibungen bei Repaglinid ausgelöst werden.

Meinem Vorredner möchte ich mich anschließen: Die Gegebenheiten für Repaglinid haben sich in den letzten Jahren, seit Generikaeintritt, deutlich verändert. Dies führte für die Kosten-

träger zu einer positiven Ausgabenentwicklung. Durch diese Veränderung des Marktes sehen wir keinen Grund, warum eine Verordnungseinschränkung weiterhin angestrebt werden sollte.

Zur Preisentwicklung haben wir folgende Daten zusammengefügt, die den derzeitigen Istmarkt abbilden und eine deutliche Sprache sprechen. Der Generikaanteil nach Verordnungen liegt für Repaglinid aktuell bei 91,5 Prozent. Die Rabattvertragsabdeckung beträgt 99,3 Prozent. Dies ist ein überdurchschnittlicher Wert, ebenso wie die Umsetzungsrate der Ausschreibungen, welche bei 83,9 Prozent liegt. Auch wenn wir die konkreten Rabatte der Wirkstoffausschreibungen nicht beziffern können, so ist sicher davon auszugehen, dass die Ausgaben der GKV für Repaglinid durch die Rabattverträge zusätzlich ganz erheblich reduziert werden.

Im Gesamtmarkt werden immer mehr Packungen von Generikaunternehmen abgegeben, was zur Folge hat, dass die Kosten für die GKV seit 2009 rückläufig sind.

Wenn die vom G-BA vorgeschlagene Ausnahme vom Erstattungsausschluss durchgesetzt wird, befürchten wir den Wegfall dieser Therapieoption. Die Patientenzahlen, die nach der Umsetzung der Erstattungseinschränkungen noch zulasten der GKV mit Repaglinid versorgt werden dürfen, sind im Vergleich zu heute gering. Für pharmazeutische Unternehmen kann das Vorhalten von Repaglinid-Arzneimitteln zukünftig in geringen Stückzahlen im Zusammenspiel mit sehr niedrigen Margen durch die Rabattverträge sehr schwer realisiert werden. Daher rechnen wir mit dem Rückzug der Anbieter aus dem deutschen Markt. Somit müssen diejenigen GKV-Versicherten, die seit Jahren auf Repaglinid eingestellt sind, wieder umgestellt werden. Dies kann durchaus mit nachlassender Compliance und damit zusätzlichen Kosten für die GKV verbunden sein.

Aus der Gesamtbetrachtung der aufgeführten Punkte ergibt sich unseres Erachtens der folgende Schluss: Der Ausschluss von Repaglinid von der Verordnungsfähigkeit bzw. die geplante Erstattungseinschränkung wäre insgesamt nicht verhältnismäßig, da dies weder im Hinblick auf die Notwendigkeit der Bewertung der Zweckmäßigkeit noch vor einem wirtschaftlichen Hintergrund mit Blick auf die GKV-Ausgaben sinnvoll oder erforderlich wäre. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Geiger. – Bevor ich eine Fragerunde eröffne – ich weiß nicht, ob Fragen kommen –, würde ich von mir aus gerne einen Aspekt ansprechen. Ich weiß nicht, wer dazu etwas sagen kann, ob Sie, Frau Geiger, oder Sie, Herr Rasch, dazu etwas sagen. Das ist die Argumentation, dass § 92 Abs. 2a SGB V nur bei patentgeschützten Wirkstoffen anwendbar sei. Das ist wichtig für das Thema gerade im Hinblick auf Generika. Kann und will jemand von Ihnen etwas dazu sagen, vertiefen? – Herr Rasch, wollen Sie dazu etwas sagen? Ich spreche das nur an, weil das bei uns intern im Vorgespräch argumentativ hochkam. Daher interessiert mich, wie Sie das begründen würden.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich bin kein Jurist. Ich möchte mich einer rechtlichen Würdigung der Fragestellung nicht widmen, inwiefern der Gesetzgeber ausschließlich die patentgeschützten Arzneimittel in diesem Fall durch § 92 SGB V abgedeckt sah. Allerdings meinen wir, dass auf Basis der Aufforderung zu einer versorgungsrelevanten Studie es sich um Arzneimittel handeln sollte, die von hoher Versorgungsrelevanz sind. Wir haben eine Konstellation, die sehr unglücklich ist, weil wir einen sehr geringen Verordnungsanteil haben. Dieser Verordnungsanteil setzt sich aus hauptsächlich generischen Wirkstoffen zusammen. Ich bin mir sehr unsicher, ob der Gesetzgeber eine solche Konstellation für die Aufforderung einer versorgungsrelevanten Studie im Sinn gehabt hat, als man das Gesetz geschrieben hat. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Rasch. – Ich will das gar nicht bewerten. Mir war es nur wichtig, dass das angesprochen wird, weil es auch in den Stellungnahmen enthalten war. Sie können ansonsten davon ausgehen, dass sämtliche anderen Aspekte, die aufgeführt worden sind – Studien sind unverhältnismäßig, unzweckmäßig, die Zulassung ist positiv – in den Köpfen sind und beachtet werden. – Die Frage an die Bänke: Gibt es zu dieser Thematik noch Fragen? – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Eine kurze Anmerkung noch. Unabhängig, auf welcher Grundlage der G-BA zu seiner Entscheidung zu einem Verordnungsausschluss kommen könnte, würden wir hier formal erwähnen, dass wir nach wie vor davon ausgehen, dass seitens der Zulassungsbehörde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegt. Das hat das BfArM im letzten Stellungnahmeverfahren so klargestellt. Insofern sollte man das vielleicht auch noch einmal bedenken. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich habe fast damit gerechnet, dass Sie das ansprechen. Ich erlaube mir, nicht unbedingt als Contradictio, aber doch auf die BSG-Entscheidung vom 14. Februar 2011 hinzuweisen; Sie werden sie kennen. Dort wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung nach dem AMG und Prüfen der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln unstrittigen Vorgaben folgen, also mit entsprechenden Konsequenzen. Ich rufe auch diese Entscheidung in diesem Zusammenhang in Erinnerung. Das ist keine endgültige Bewertung, sondern nur meine Reaktion auf Ihren Hinweis. – Schönen Dank.

Da weiter keine Fragen gestellt werden, gibt es üblicherweise die Gelegenheit zu einer letzten Runde. Herr Niemeyer, Sie kennen das. Wollen Sie das Wort ergreifen? Wie gesagt, alle Aspekte sind in den Köpfen und ergeben sich aus den Stellungnahmen. Aber Sie hätten, wenn Sie wollten, das letzte Wort. – Dann bedanke ich mich, dass Sie zu der relativ kurzen Anhörung gekommen sind. Wie gesagt, alle Aspekte sind in den Stellungnahmen erwähnt worden. Ich hatte von mir aus nur diesen einen Aspekt herausgreifen wollen, weil er uns heute Morgen noch einmal beschäftigt hat. Schönen Dank jedenfalls. Ich wünsche Ihnen alles Gute.

Ich schließe damit die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 13.47 Uhr