

# **Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2**

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag A05-08  
Version 1.0  
Stand: 29.01.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-08

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Anmerkung zum Kapitel „Intervention und Vergleichsbehandlung“ .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Anmerkungen zum Kapitel „Zielgrößen“.....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Anmerkungen zum Kapitel „Studientypen“.....</b>	<b>3</b>
2.3.1 Einschluss von systematischen Übersichten .....	3
2.3.2 Internationaler Standard, bestverfügbare Evidenz .....	4
<b>2.4 Anmerkungen zum Kapitel „Bewertung des Verzerrungspotenzials der     Ergebnisse“ .....</b>	<b>5</b>
<b>2.5 Anmerkungen zum Kapitel „Gegenüberstellung der Ergebnisse der     Einzelstudien“.....</b>	<b>5</b>
<b>2.6 Anmerkungen zum Kapitel „Meta-Analysen“ .....</b>	<b>6</b>
<b>2.7 Anmerkungen zum Kapitel „Effektmodifikatoren“ .....</b>	<b>7</b>
<b>2.8 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,     Institutionen und Firmen.....</b>	<b>9</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>13</b>
<b>4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>14</b>
<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>34</b>

### **Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HTA	Health Technology Assessment
i. d. R.	in der Regel
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)



## **2    Würdigung der Stellungnahmen**

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans A05-08, Version 1.1, überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf die letztgenannten Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

### **2.1    Anmerkung zum Kapitel „Intervention und Vergleichsbehandlung“**

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass neben erhöhten HbA1c-Werten auch kurzfristige, postprandiale Glukosespitzen ein unabhängiger Risikofaktor für diabetische Folgeerkrankungen sein können [1] und diese nicht notwendigerweise als erhöhter HbA1c-Wert nachweisbar sind [2]. Daher wurde vorgeschlagen, zusätzlich den Zeitpunkt und die Frequenz der Zuckerselbstmessung bei der Bewertung zu berücksichtigen.

Es ist richtig, dass in epidemiologischen Studien ein Zusammenhang zwischen postprandialen Glukosespitzen und diabetischen Komplikationen gezeigt wurde. Dies gilt insbesondere für makrovaskuläre Komplikationen. Allerdings sind diese epidemiologischen Befunde kein Beleg dafür, dass postprandiale Glukosespitzen ein valides Surrogat für Folgeerkrankungen sind. Dahingegen gibt es aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) Hinweise darauf, dass die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte nicht zu einer Reduktion makrovaskulärer Komplikationen führt. Erste dementsprechende Ergebnisse der HEART2D-Studie wurden kürzlich auf der 68. Konferenz der „American Diabetes Association“ vorgestellt [3]. Allerdings liegt zu diesen Befunden bisher noch keine Vollpublikation vor.

Davon unabhängig können sowohl Frequenz wie auch Zeitpunkt der Zuckerselbstmessung einen Einfluss auf die Blutzuckereinstellung und somit auf Morbidität und Mortalität haben und werden daher von uns in die Bewertung eingeschlossen.

### **2.2    Anmerkungen zum Kapitel „Zielgrößen“**

In mehreren Stellungnahmen wurde zu den Zielgrößen der Nutzenbewertung Stellung genommen. Eine Stellungnahme kritisierte, dass für die Bewertung der Zuckerselbstmessung bei Typ-2-Diabetes die Zielgröße „Erreichen bzw. Nichterreichen des individuell vereinbarten Therapieziels“ ungeeignet sei. Des Weiteren wurde darauf verwiesen, dass die Zielgröße „Hypoglykämien“ nicht nur solche einschließen dürfe, die zu einer Notfallbehandlung oder Hospitalisierung führen, sondern alle Hypoglykämien und zudem Hypoglykämien in Abhängigkeit des HbA1c evaluiert werden sollten, da mit sinkendem HbA1c-Wert auch das Risiko für Hypoglykämien steigt und somit beide Parameter nicht unabhängig seien [4].

Das IQWiG kann den Stellungnehmenden hier nur zum Teil zustimmen. Es ist korrekt, dass bei medikamentöser Therapie mit Sinken des HbA1c-Wertes das Risiko für Hypoglykämien erhöht sein kann. Auch im Rahmen eines Therapiekonzepts, das die Zuckerselbstmessung einschließt, kann es zu einer Senkung des HbA1c-Wertes und dem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien kommen. Allerdings kann eine Zuckerselbstmessung, die eine diagnostische Intervention ist, nicht Ursache dieser Veränderungen sein, sondern nur die begleitende Blutzucker senkende Therapie. Ziel einer Zuckerselbstmessung kann in diesem Zusammenhang die Vermeidung von Hypoglykämien, und hier besonders von schweren Hypoglykämien trotz stärkerer Blutzuckersenkung sein.

Die Zielgrößen wurden dementsprechend im Berichtsplan überarbeitet und ergänzt. So wurde das Auftreten von Hypoglykämien als separate Zielgröße ergänzt. Der HbA1c-Wert wird als Maß der Blutzucker senkenden Therapie ergänzend dargestellt, insbesondere auch zur Interpretation der Hypoglykämieraten. Dabei werden auch Änderungen der medikamentösen Blutzucker senkenden Therapie berücksichtigt.

### **2.3 Anmerkungen zum Kapitel „Studientypen“**

Mehrere Stellungnahmen hinterfragten, ob der ausschließliche Einschluss von RCT in die Nutzenbewertung der Zuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2 ausreichend und adäquat sei. Dabei wurden von den Stellungnehmenden verschiedene Gründe für die aus ihrer Sicht notwendige Einbeziehung anderer Studientypen angeführt. Keines der vorgebrachten Argumente lässt jedoch aus Sicht des Instituts die Einbeziehung nicht randomisierter Studien in die Nutzenbewertung als notwendig erscheinen. Es wurden darüber hinaus auch keine nicht randomisierten Studien von den Stellungnehmenden vorgelegt, in denen sich ein nicht allein durch Bias erklärbarer (großer) Effekt zeigt, sodass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf des Berichtsplans ergab. Die zum Thema Studientypen vorgebrachten Argumente sind in den nachfolgenden Abschnitten nach Themen geordnet dargestellt.

Über die Nutzenbewertung hinaus sollen die Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Assoziation einer langfristigen Zuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität beschreibend dargestellt werden.

#### **2.3.1 Einschluss von systematischen Übersichten**

In einer Stellungnahme fand sich der Kommentar, dass publizierte systematische Reviews und HTA-Berichte in die Bewertung aufgenommen werden sollten.

Es wurden in den letzten Jahren zahlreiche systematische Reviews zur Rolle der Zuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2 publiziert. Allerdings decken sich deren Fragestellungen gar nicht oder nur teilweise mit der des vorliegenden Berichts. Zudem soll im vorliegenden Bericht auf Grundlage der aktuellen Studienergebnisse zur Thematik die Nutzenbewertung durchgeführt werden. In den letzten Monaten wurden die Daten weiterer

relevanter Studien zur Thematik veröffentlicht, die in älteren systematischen Reviews noch nicht berücksichtigt wurden. Es ist aber sinnvoll, dass die Bewertung auf der Basis aller für die Fragestellung relevanten Studien durchgeführt wird. Hierzu ist die Methodik der eigenen systematischen Recherche und ggf. metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse durch das IQWiG die am besten geeignete Methode.

Wie im Berichtsplan unter Punkt 4.2 „Informationsbeschaffung“ beschrieben, werden im Rahmen der Literaturrecherche publizierte systematische Reviews und HTA-Berichte als Sekundärliteratur erfasst. Diese werden als eine der Quellen zur Identifikation relevanter Primärstudien betrachtet. Davon unabhängig werden Ergebnisse dieser systematischen Reviews und HTA-Berichte zusätzlich im Bezug zu den eigenen Ergebnissen im Bericht diskutiert werden.

### **2.3.2 Internationaler Standard, bestverfügbare Evidenz**

In einigen Stellungnahmen wurde vorgebracht, dass die ausschließliche Berücksichtigung von RCTs weder internationalen Standards noch den Standards evidenzbasierter Medizin entspreche. Daher solle für die Evaluation von Zielgrößen, zu denen RCTs bisher nicht durchgeführt wurden oder nicht realisierbar wären, auf Studien niedriger Evidenz zurückgegriffen werden.

Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Durch die Randomisierung soll eine Gleichverteilung möglicher Risikofaktoren auf die zu untersuchenden Gruppen gewährleistet werden, die ansonsten zu einem Selektionsbias führen könnten. Hierdurch wird sichergestellt, dass Unterschiede zwischen den zu testenden Therapieoptionen auf die Interventionen und nicht auf Gruppenunterschiede zurückzuführen sind. Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in den Evidenzhierarchien für Studientypen wider, in denen in der Regel RCTs bzw. systematische Übersichten von RCTs für die Bewertung einer medizinischen Intervention mit dem höchsten Evidenzgrad bewertet werden.

Für die Frage, ob und wann auch andere Studientypen als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es keinen internationalen Standard. Es kann aber als Standard gelten, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird [5,6].

Zur Bewertung der vorliegenden Thematik ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Solche Studien liegen auch vor. Darüber hinaus ergaben sich aus der Vorabrecherche keine Hinweise dafür, dass die Effekte einer Zuckerselbstmessung so groß wären, dass sie auch in nicht randomisierten Studien ausreichend ergebnissicher interpretiert werden können. Dieser Hinweis findet sich nun auch im Berichtsplan (Abschnitt 4.1.4).



rigide und ohne Rationale sei. Zudem wird von den Stellungnehmenden befürchtet, dass Patienten, die im Verlauf der Studie auf Insulintherapie neu eingestellt werden, aus der Bewertung ausgeschlossen werden und sich hierüber die Nichtberücksichtigungsraten erhöhen.

Die Nichtberücksichtigungsrate ist der Anteil der Patienten, die, bezogen auf einen Endpunkt, nicht in die Auswertung einbezogen wurden. Darunter fallen nicht zwangsläufig Therapieabbrecher, Protokollverletzer oder Patienten, die im Studienverlauf auf eine andere Therapie umgestellt wurden. Im Sinne einer adäquaten ITT-Strategie ist vielmehr zu fordern, dass solche Patienten weiter beobachtet und nicht aus den Auswertungen ausgeschlossen wurden. Es wird nochmals auf die bereits im Berichtsplan zitierte Arbeit von Schulz et al., 2002 verwiesen, in der die Autoren das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bei hohen Nichtberücksichtigungsraten aufzeigen und Studienergebnisse bereits bei Raten jenseits von 20 % für nicht mehr aussagekräftig halten [9]. Insofern führt die im Berichtsplan formulierte Regel, dass bei einem Anteil der fehlenden Werte von größer als 30 % die Ergebnisse des Endpunktes nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, dazu, dass hinsichtlich des Einbezugs von Studienergebnissen in diesem Punkt eher liberal vorgegangen wird.

Zum zweiten Sachverhalt (Umgang mit Patienten, die im Verlauf der Studie auf eine Insulintherapie umgestellt werden) ist zu sagen, dass die Änderung der Medikation im Studienverlauf auch bei Neueinstellung auf Insulin kein Ausschlusskriterium für die Studie darstellt. Wie im Berichtsplan beschrieben, ist es zum einen geplant, den Parameter „zusätzliche Blutzucker senkende Maßnahmen“ als möglichen Effektmodifikator im Rahmen des Projektes zu evaluieren. Zusätzlich wird aufgrund der Anhörung die Änderung der Medikation als zusätzliche Zielgröße in die Bewertung aufgenommen. Die Diskussion im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung hat allerdings gezeigt, dass nicht eindeutig festgelegt werden kann, ob die Veränderung der Medikation einen Vor- oder Nachteil für den Patienten bedeutet. Dies wird im Rahmen des Berichtes entsprechend berücksichtigt.

Des Weiteren werden Studien, die neben der interessierenden Population (Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, keine Insulintherapie) auch andere Patienten untersuchen, dennoch in die Nutzenbewertung eingeschlossen, sofern eine Subgruppenauswertung für die interessierende Population vorliegt oder die interessierende Population den weitaus überwiegenden Anteil ( $\geq 80\%$ ) der eingeschlossenen Patienten ausmacht.

## **2.6 Anmerkungen zum Kapitel „Meta-Analysen“**

Eine Stellungnahme kritisierte den Einsatz von Modellen mit zufälligen Effekten (Random Effects-Modelle) bei der Berechnung von Meta-Analysen und weist auf Fehler dieser Anwendung hin, allerdings ohne diese zu spezifizieren.

Wie in den Methoden 3.0 des Instituts unter Punkt 6.4.7 dargelegt [10], ist eine Meta-Analyse unter der Annahme fester Effekte ausreichend, wenn Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind. Diese Anhaltspunkte liegen jedoch häufig nicht vor, sodass zur Evaluierung der Studien in ihrer Gesamtheit die Annahme zufälliger Effekte hilfreich ist. Das Institut verwendet daher vorrangig Modelle mit zufälligen Effekten und weicht nur in begründeten Ausnahmefällen auf Modelle mit festen Effekten aus. Dieses Verfahren wird auch für das vorliegende Projekt so angewendet. Zusätzlich ist auch anzumerken, dass im Falle homogener Ergebnisse ( $I^2 = 0$ ) beide Modelle äquivalent sind.

## **2.7 Anmerkungen zum Kapitel „Effektmodifikatoren“**

Eine Stellungnahme kritisierte, dass entgegen früheren Berichtsplänen des IQWiG im vorliegenden Berichtsplan von Effektmodifikatoren anstelle von Subgruppenanalysen gesprochen wird. Zusätzlich wurde gefordert, die biometrischen Regeln der Subgruppenanalytik sowie die geplanten Subgruppenanalysen im Berichtsplan explizit zu nennen.

Der Abschnitt „Effektmodifikatoren“ beschreibt die Methodik zur Evaluierung von Faktoren, die möglicherweise die Effekte beeinflussen – sogenannte Effektmodifikatoren. Dies können Patientencharakteristika oder Spezifika der Behandlung sein. Subgruppenanalysen dienen der Untersuchung des Einflusses von Patientencharakteristika auf die Ergebnisse. Die Betrachtung von Behandlungsspezifika grenzt das IQWiG sprachlich von Subgruppenanalysen ab, da hier keine Subgruppen von Patienten im eigentlichen Sinn gemeint sind. Als übergeordneter Begriff für beide Sachverhalte wurde der Begriff „Effektmodifikatoren“ gewählt. Da dieses Vorgehen offensichtlich zu Missverständnissen geführt hat, wurde im Berichtsplan das Kapitel „Effektmodifikatoren“ sprachlich ergänzt. Unabhängig von der Benennung der Analysen wird das IQWiG bei der Untersuchung möglicher Effektmodifikatoren die biometrischen Grundsätze für Subgruppenanalysen berücksichtigen. Diese sind in den Allgemeinen Methoden 3.0, Kapitel 6.2.4 explizit aufgeführt [10]. Die geplanten und zu untersuchenden möglichen Effektmodifikatoren sind im Berichtsplan dargestellt. Da das IQWiG auf publizierte Daten angewiesen ist und nicht selber Daten generiert, ist dabei eine gewisse Flexibilität in der Formulierung der zu untersuchenden potenziellen Effektmodifikatoren erforderlich.



### 3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### 3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Sanofi-Aventis GmbH	Frick, Markus, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Sanofi-Aventis GmbH	Heinemann, Christoph, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Sanofi-Aventis GmbH	Paar, Dieter W., Priv. Doz. Dr..	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
VDGH	Meyer-Lüerßen, Dierk	nein							
VDGH	Walger, Martin, Dr.	nein							
VDGH	Weber, Christian, Dr., in Vertretung von Herrn Meyer-Lüerßen	ja	nein						
VDGH	Proske, Orm, Dr., in Vertretung von Herrn Dr. Walger	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
VFA	Wahler, Steffen, Dr.	ja	nein						
VFA	Thole, Henning	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
VFA	Rössel, Antje	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und / oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>1</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>2</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben, reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.



#### **4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll**

##### **4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung**

<b>Name</b>	<b>Organisation / Institution / Firma</b>
Frick, Markus, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Hasenbein, Uwe, Dr.	IQWiG
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Klemann, Rainer	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Kölsch, Heike, Priv.-Doz. Dr.	IQWiG
Proske, Orm, Dr.	Verband der Diagnostica-Industrie e. V.
Sawicki, Peter T., Prof. Dr.	IQWiG
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Weber, Christian, Dr.	Verband der Diagnostica-Industrie e. V.



### **4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung**

- Datum: 22.10.2008, 11:00 bis 11:54 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

#### **Begrüßung und Einleitung**

**Moderator Peter T. Sawicki:** Guten Tag allerseits! Wir beginnen jetzt mit einer kleinen Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-08 in der vorläufigen Version. Dabei geht es um die Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2.

Nicht alle Anwesenden haben bereits an unseren Erörterungen teilgenommen. Also: Das Ganze wird aufgezeichnet. Wenn Sie damit nicht einverstanden sind, können Sie nicht daran teilnehmen. Eigene Aufzeichnungen sind nicht gestattet. Im Anschluss wird ein Wortprotokoll publiziert, das derzeit elektronisch – aber auch, wie Sie sehen, manuell – aufgezeichnet wird. Darin werden alle Aussagen, die Sie hier tätigen, festgehalten. Das bitte ich vor der Aussage zu berücksichtigen.

Es wäre daher ganz gut, wenn Sie vorher einmal kurz sagen, wer Sie sind.

Wir haben dafür eine Stunde angesetzt. Ich denke, wir kommen auch mit dieser Zeit aus. Eine Verlängerung von ein paar Minuten ist aber auch kein Problem, sollten wir nicht auskommen. Gibt es von Ihrer Seite Fragen zum Ablauf? – Nein. Okay.

Dann können wir anfangen mit

#### **Tagesordnungspunkt 1:**

##### **Ein- / Ausschluss von Probanden unter Insulinbehandlung**

Bitte schön, Frau Kölsch. Was wollen wir dazu wissen?

**Heike Kölsch:** Wir haben eine Frage zu der Stellungnahme des VDGH. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass Probanden, deren Medikation im Verlauf der Studie geändert wird, nicht aus der Bewertung ausgeschlossen werden sollten. Nun kann es ja durchaus so sein, dass im Rahmen einer solchen Medikationsänderung der Proband auf Insulintherapie eingestellt wird, die eigentlich ein Ausschlusskriterium für unsere Bewertung ist. Was würden Sie vorschlagen, wie man mit dieser Frage umgehen könnte?

**Orm Proske:** Man kann es ja auch als gewünschten Endpunkt ansehen, dass eine frühe Einstellung auf Insulin erreicht wird. Daher denke ich, dass man das durchaus berücksichtigen sollte.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ihre Feststellung war also, man sollte die Umstellung auf Insulin als einen patientenrelevanten Endpunkt aufnehmen?

**Orm Proske:** Ich denke schon, dass es eine wichtige Fragestellung ist, inwieweit eine gute Selbstkontrolle dazu beitragen kann, dass rechtzeitig eine Therapieanpassung erfolgt. Und dazu gehört auch Insulin.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Man sollte das also als patientenrelevanten Endpunkt aufnehmen. Das ist ja die Schlussfolgerung aus dem, was Sie sagen.

**Orm Proske:** Genau.

**Christian Weber:** Ich verstehe natürlich Ihre Problematik; denn die Auftragslage vonseiten des G-BA ist eindeutig. Sie sollen im Prinzip den Nutzen bei Typ-2-Diabetikern beurteilen, die eben nicht unter Insulintherapie stehen. Meines Erachtens sollten wir hier aber zunächst einmal nur den Ausgangspunkt betrachten. Wenn ich also eine Studie hätte, bei der im Ausgangspunkt sämtliche Patienten zunächst einmal mit oralen Antidiabetika behandelt werden, dann sollte das eigentlich von dem Auftrag gedeckt sein. Möglicherweise ergibt sich aber, wie Herr Proske schon ausgeführt hat, im Verlauf der Studie einfach, dass der Patient mit oralen Antidiabetika eben nicht einstellbar ist oder nicht hinreichend einstellbar ist, was letztendlich dazu führt, dass der Patient auf Insulin umgesetzt wird. Das ist einfach auch etwas, was der klinischen Praxis entspricht. Zumindest wird auch von verschiedenen Diabetologen die Auffassung vertreten, dass auch Typ-2-Diabetiker von einer sogenannten Frühinsulinisierung durchaus profitieren können. Insofern möchte ich mich Herrn Proske anschließen. Wenn man das als patientenrelevanten Endpunkt mit aufnehmen würde, wäre das sicherlich hilfreich für die Beurteilung. Ich denke, dass Sie da auch nicht in einen Konflikt mit dem Auftrag vonseiten des G-BA kommen.

**Thomas Kaiser:** Ich habe dazu zwei Fragen. Die erste Frage ist: Können Sie sich auch vorstellen, dass es andersherum ist; in dem Sinne, dass eine Vermeidung dessen, dass man notwendigerweise ein Medikament bekommt – unabhängig davon, ob es Insulin ist oder nicht –, patientenrelevant sein könnte? Nicht jeder Patient mit Typ-2-Diabetes muss ja medikamentös behandelt werden. Das heißt: Man könnte sich auch vorstellen, dass weniger Patienten im Studienverlauf überhaupt ein Medikament bekommen müssen. Wenn die Qualität der Blutzuckereinstellung zwischen den Gruppen trotzdem vergleichbar ist – das ist dann eine Grundvoraussetzung für eine solche Aussage –, wäre das ja vielleicht patientenrelevant; Stichwort: Vermeidung von Medikamenten.

**Christian Weber:** Da würde ich Ihnen absolut recht geben. Wenn ein Patient eine intensive Blutzuckermessung durchführt, daraufhin erkennt, dass er seinen Lebensstil, zum Beispiel seine Ernährungsgewohnheiten, ändern muss, und man in der Folge aufgrund der Stoffwechsellage sehen kann, dass eine weitere Gabe von Sulfonylharnstoffen gar nicht mehr notwendig ist, ist das definitiv ein Nutzen für den Patienten. Das würde ich schon so sehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Um das jetzt einmal zusammenzufassen: Sie würden die Aufnahme eines Endpunkts „Änderung der Lebensgewohnheiten“ – und da ist ein Surrogat vielleicht notwendige Behandlung – befürworten.

**Christian Weber:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Okay. Danke schön. – Thomas, das Zweite.

**Thomas Kaiser:** Der zweite Punkt hängt stark damit zusammen. Wie zum Teil auch schon geschildert wurde, geht es darum, ob man diesen Endpunkt, den wir jetzt gerade so beschrieben haben, nur in Zusammenhang mit dem Blutzuckerlauf beurteilen kann. Für sich alleine genommen ist der Wechsel oder Nichtwechsel auf Medikamente ja möglicherweise nicht der relevante Endpunkt, sondern nur in kombinierter Betrachtung damit, was sich denn am Blutzuckerlauf ändert.

**Orm Proske:** Sie haben ja zwei Szenarien. Das eine Szenario ist, dass Sie jemanden haben, der neu diagnostiziert ist. Er würde nach den aktuellen Entwürfen Lebensstilanpassung und Metformin empfohlen bekommen. Da wäre zu schauen, ob er mit der Selbstkontrolle tatsächlich seinen Lebensstil erfolgreich anpassen kann. Das heißt zum Beispiel: postprandiale Peaks, ja oder nein? Das andere Szenario ist, dass Sie einen Patienten haben, der bereits diagnostiziert ist. Er ist schlecht eingestellt, wird aber erfolgreich nachgeschult. Dann haben Sie eventuell sogar ein arzneimittleinsparendes Potenzial durch eine gut durchgeführte Selbstkontrolle.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, dann haben wir uns verstanden.

**Markus Frick:** Eine Nachfrage dazu, weil wir jetzt ja einen neuen Endpunkt diskutieren, bei dem ich nach der Diskussion jetzt aber nicht verstehe, welche Richtung die patientenrelevant positive wäre: Ist die Vermeidung einer therapeutischen Änderung oder ist eine therapeutische Änderung im Sinne einer rechtzeitigen Insulinisierung oder ist die Vermeidung einer Umstellung im Sinne von Verhinderung einer zu frühen Insulinisierung oder Eskalation der Therapie das Ziel? Wenn man das als Endpunkt definiert, muss man das meines Erachtens definieren oder noch unterteilen, damit man diesen Effekt sinnvoll auswerten kann.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir haben hier in unseren Nutzenaspekten ja den patientenbezogenen Aufwand. Dieser patientenbezogene Aufwand beschreibt notwendige Therapien oder notwendige diagnostische Maßnahmen und nicht notwendige diagnostische

Maßnahmen, die in Studien ja beide auftreten können. Das bedeutet, dass eine Reduktion des patientenbezogenen Aufwands, des Therapie- oder des diagnostischen Aufwands erst einmal etwas Positives ist – wenn nicht andere Endpunkte damit negativ beeinflusst werden. Wenn bei einer Patientengruppe, die mit Insulin behandelt wird, und einer Patientengruppe, die nicht mit Insulin behandelt wird, der HbA1c-Wert gleich ist und der Stoffwechsel gleich ist, wäre die Insulinbehandlung also etwas Negatives.

**Markus Frick:** Ich glaube, dass wir in diesem Punkt aneinander vorbeireden. Ich denke, es gibt sowohl den Patienten in einer bestimmten Konstellation, für den nach den Leitlinien die Eskalation der Therapie um eine Insulinisierung – um beim konkreten Beispiel zu bleiben; man kann das aber auch abstrakt diskutieren – das Sinnvolle wäre. Es gibt aber auch Konstellationen, wo es für einen Patienten sinnvoll wäre, nicht umzustellen. Daher ist dieser Endpunkt – je nachdem, ob ich jetzt „nur Umstellung“ oder „nur Therapieeskalation“ sage – für mich als Endpunkt schlichtweg nicht erkenntnisleitend. Ich verstehe natürlich Ihren Kommentar, Herr Professor Sawicki. Er löst für mich das Problem aber noch nicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nur im Zusammenhang mit anderen Punkten.

**Markus Frick:** Genau.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das heißt: Die Insulingabe an sich oder die Gabe des Medikamentes an sich ist erst einmal etwas weder Positives noch Negatives. Man muss sich anschauen, was dabei herauskommt. Nehmen wir aber einmal an, dass das Ergebnis in beiden Fällen gleich ist. Dann ist die Gruppe mit einem höheren Aufwand schlechter zu beurteilen.

**Markus Frick:** Okay; dann bin ich völlig d'accord. Ich denke nur, dass man bei dem Endpunkt dann sagen muss: Der Endpunkt alleine kann es nicht sein; man muss es um weitere Kriterien ergänzen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Richtig; genau.

**Markus Frick:** Da braucht man ein Aggregat irgendwie geeigneter Weise.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Natürlich; klar.

**Christian Weber:** In Ergänzung dazu: Es ist klar, dass man es im Zusammenhang mit der gesamten Blutzuckereinstellung sehen muss.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Natürlich.

**Christian Weber:** Das ist letztendlich der Ausgangspunkt. Das ist aber auch etwas, was wir in unserer Stellungnahme geschrieben haben. Bis dato haben Sie, glaube ich, nur vorgesehen, einen zugegebenermaßen allgemein anerkannten Surrogatparameter heranzuziehen, nämlich

den HbA1c-Wert. Wir denken aber, dass es durchaus Sinn macht, sich im Prinzip wirklich den Tagesverlauf des Blutzuckerspiegels anzuschauen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Und warum denken Sie das?

**Christian Weber:** Ganz einfach: Weil wir genügend epidemiologische – zumindest epidemiologische – Evidenz haben, dass postprandiale Glukosespitzen, obwohl sie relativ kurzfristig sind, ganz offensichtlich einen ganz erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen – nachgewiesen ist es für Acute Myocardial Infarction und für Stroke – und dass sich diese Spitzen nicht unbedingt notwendigerweise in einem erhöhten HbA1c-Wert widerspiegeln müssen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Richtig.

**Christian Weber:** Das heißt auf Deutsch, dass ich Patienten haben kann, die einen HbA1c-Wert von 7,0 haben, aber im Tagesverlauf eine ganz erhebliche glykämische Variabilität. Zugegebenermaßen gibt es nicht sehr viele RCTs dazu. Ich glaube, Stop NIDDM Trial könnte so etwas in der Richtung sein.

(**Thomas Kaiser:** Nicht wirklich!)

Wir haben aber sehr viele epidemiologische Studien, zum Teil mit bis zu 22 Jahren Follow-up, wie das im Prinzip verläuft.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Völlig richtig. Wir denken allerdings, dass diese Studien die Kausalität des Zusammenhangs nicht belegen.

**Christian Weber:** Darüber sind wir vollkommen d'accord.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Und wenn das so ist, sollte man sie auch nicht betrachten.

**Christian Weber:** Ich denke, das ist die halbe Wahrheit. In Bezug auf die Kausalität gebe ich Ihnen vollkommen recht. Ich kann in einer Beobachtungsstudie nie Kausalität nachweisen. Dafür brauche ich einen RCT. Dafür muss ich ein Experiment durchführen. Darüber sind wir uns einig. Auf der anderen Seite halte ich es dann, wenn ich 10 oder 15 solcher Beobachtungsstudien habe, die eine Assoziation nachweisen können, nach wie vor für gerechtfertigt, dass man einen Blick darauf hat. Denn wir können nicht alles beweisen.

Wahrscheinlich wird man Ihnen schon 150-mal die etwas ironische Studie in der „Christmas Edition“ des „British Medical Journal“ zitiert haben. Dort hat man gesagt, man mache jetzt eine Meta-Analyse, ob das Abspringen aus einem Flugzeug aus 2000 m Höhe ohne Fallschirm einen Einfluss auf Morbidität und Mortalität des Betroffenen hat. Als Ergebnis kam heraus, dass es leider keinen RCT dazu gibt. Dieser ist noch nie durchgeführt worden. In der letzten Erkenntnis müsste ich dann ja sagen, wir sollten jetzt alle ohne Fallschirm aus dem

Flugzeug abspringen. Das ist natürlich vollkommener Nonsens. Da werden Sie mir auch recht geben. Letztendlich beruhen diese Erkenntnis und das Handeln danach auch nur auf Assoziation. Wir haben eben gesehen – sozusagen Case Report, wenn Sie so wollen –, dass Leute, die da mal rausgefallen sind, einfach sterben.

Ich gehe mit Ihnen vollkommen d'accord. Ich habe natürlich keinen Beleg dafür. Insofern meine ich aber schon, dass an einer Assoziation, wenn sie so vielfältig ist und im Prinzip in immer neuen Settings nachgewiesen ist, irgendetwas dran sein muss. Wir reden also aneinander vorbei.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich würde das jetzt gerne abbrechen; denn wir haben es schon häufig diskutiert, auch im anderen Rahmen. Ich verweise Sie auf unsere Webseite. Da gibt es umfangreiche Dokumentationen zu ganzen Tagen, an denen wir über nichts anderes als über diesen Aspekt gesprochen haben. In diesem Zusammenhang erinnere ich zum Beispiel auch an den gestern in Berlin vom Forschungsministerium veranstalteten Gesundheitsforschungsrat. Dort waren Sie auch dabei, Herr Frick. Die Übertragbarkeit war einer der Punkte, die da auch angesprochen worden sind. Ein Jahr vorher haben wir das ganz ausführlich diskutiert. Das können wir jetzt nicht machen. Wir müssen jetzt über die Selbstmessung des Zuckers diskutieren.

**Markus Frick:** Eine kurze Ergänzung dazu – keine Sorge; ich will nicht das Thema BMJ diskutieren, weil das auch eher auf dramatische Evidenz fokussiert als auf die Schadensaspekte, um die es hier geht –: Hier gibt es epidemiologisch einen mehr oder weniger harten Nachweis für Herzinfarkte und Schlaganfälle, wenn ich es richtig verstanden habe. Das ist ja ein Schadensaspekt. Und ausweislich Ihres Methodenpapiers sind Sie da ja durchaus bereit, von der RCT-Forderung abzuweichen und damit auch vom Kausalitätsanspruch abzuweichen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Oder auch mal die Verhinderung eines Schadens. Der Herzinfarkt ist ja in dem Sinne keine Nebenwirkung der Blutzuckerselbstmessung oder der Urinzuckerselbstmessung. Das kann man ja nicht sagen. Davon könnte man sprechen, wenn sich zum Beispiel die Finger beim Stechen in die Fingerkuppe entzünden würden. Das wäre ein Schadensaspekt. Das andere ist kein Schadensaspekt der Blutzuckerselbstmessung, sondern ein Schadensaspekt der Erkrankung. Das ist etwas anderes.

**Markus Frick:** Weil Sie gerade schildern, wie häufig man sich stechen muss: Das ist ja auch ein Schadensaspekt, der zum Beispiel bei lang wirksamen Insulinanaloga durchaus Relevanz gewinnen könnte. – Aber geschenkt!

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir müssen jetzt einmal zu der eigentlichen Fragestellung zurückkommen, dem Ein- und Ausschluss von Probanden unter Insulinbehandlung. Das ist ja der Punkt. Haben wir dazu noch Fragen?

**Orm Proske:** Zwei ganz kurze Bemerkungen: Erstens: Herr Kollege Frick, ich denke, es ist eigentlich Sinn eines Diagnostikums, dass es möglichst entscheidungsrelevant ist – in einem Algorithmus. Das kann natürlich in mehrere Richtungen sein. Das zu Ihrer Frage, ob es nur in diese eine oder auch die andere Richtung ist. Ich denke, es ist wichtig, dass es offen ist und dass der Patient und der Arzt auch Alternativen haben.

Die andere Bemerkung bezieht sich auf die postprandiale Frage. Sie haben völlig recht, dass die Kausalität per se noch nicht gezeigt ist. Gezeigt worden ist aber, dass Sie durch eine postprandial orientierte Blutzuckerselbstmessung den HbA1c-Wert optimieren können, insbesondere wenn der Blutzucker nüchtern schon normnah ist. Das ist in den ADA-Guidelines auch entsprechend übernommen worden. Das heißt: Wenn ein Patient es nicht schafft, bei normnahe nüchtern Blutzucker seinen Ziel-HbA1c-Wert zu erreichen, macht es durchaus Sinn – das ist durch zwei unabhängige klinische Studien gezeigt –, auch den postprandialen Wert zu messen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich stimme Ihnen nicht zu und meine Kollegen sicher auch nicht. Dieser Punkt ist aber kein Gegenstand der Diskussion zu diesem Zeitpunkt. Das werden wir zum Zeitpunkt des Vorberichtes diskutieren. Jetzt geht es um den Einschluss von Probanden unter Insulinbehandlung. Das ist die Frage. Wir diskutieren jetzt den vorläufigen Berichtsplan. Haben wir dazu denn noch weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall.

Dann wechseln wir zum

## **Tagesordnungspunkt 2:**

### **Zusammenhang von Zuckerselbstmessung und Stoffwechsellage**

Was wollen wir dazu wissen?

**Heike Kölsch:** Da haben wir noch einmal eine Frage an den VDGH. Sie haben in Ihrer Stellungnahme festgestellt – ich zitiere –, dass es keinen direkten kausalen Zusammenhang zwischen Blutzuckerselbstmessung und Stoffwechsellage gäbe und daher auch gar nicht zu erwarten wäre, dass es RCTs gibt, die einen Zusammenhang zwischen Blutzuckerselbstmessung und patientenrelevanten harten Endpunkten nachweisen. An dieser Stelle ist uns unklar, weshalb Sie postulieren, dass es keinen Zusammenhang zwischen Stoffwechsellage und Blutzuckerselbstmessungen gibt. Dann würde sich natürlich die generelle Frage stellen: Wie sinnvoll wäre dann denn eine Blutzuckerselbstmessung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht insulinpflichtig sind?

**Christian Weber:** Der Kernpunkt an der Geschichte ist, dass es keine intrinsische Wirkung gibt. So steht es auch im Original drin. Wenn ich einem Patienten ein Medikament verabreiche, dann produziert dieses Medikament im Patienten selber irgendeinen Effekt. Bei einem Diagnostikum ist diese intrinsische Wirkung definitiv nicht gegeben. Wenn Sie ein



**Orm Proske:** Nein. Ich denke, gemeint ist Folgendes: Wenn Sie die Selbstmessung zusammen mit einer zugehörigen Schulung in ein RCT integrieren, ist das durchaus legitim.

**Thomas Kaiser:** Aber das ist nicht Gegenstand Ihrer Stellungnahme an dieser Stelle, sondern Sie ziehen es wegen der fehlenden intrinsischen Wirkung grundsätzlich in Zweifel. Vielleicht ist das ja ein Missverständnis. Deswegen wollen wir es auch besprechen. Wir besprechen hier ja die Unklarheiten aus den Stellungnahmen.

**Christian Weber:** Das war in diesem Sinne wahrscheinlich ein Missverständnis Ihrerseits. Wir wollten nur Folgendes zum Ausdruck bringen: Wenn man so etwas untersucht, muss man den Effekt berücksichtigen, dass es ein Intermediärglied zwischen der Wirkung der Blutzuckerselbstmessung und letztendlich der Messmethode selber gibt. Wie Herr Proske schon gesagt hat: Bei einer Studie – da mag alles doppelt verblindet sein –, bei der die eine Gruppe ein Messgerät bekommt und die andere nicht und bei der wir bei beiden Gruppen ansonsten haargenau die gleiche Therapie machen und uns nach drei Monaten die HbA1c-Werte angucken, würde ich in der Tat nicht erwarten, dass da irgendetwas zu beobachten ist.

**Thomas Kaiser:** Es ist dann aber eben die Qualität der Anwendung dieses Instruments. Man muss also gucken: Wie ist die Blutzuckerselbstmessung in den jeweiligen Studien operationalisiert?

**Christian Weber:** Genau; ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut. Das ist auch klar. Um bei Ihrem Beispiel mit dem Auto und der Tankanzeige zu bleiben: Man könnte ja durchaus untersuchen, ob die Tankanzeige dazu führt, dass man seltener ohne Benzin stehen bleibt. Man braucht nur 200 Autos zu nehmen, die einen mit, die anderen ohne Tankanzeige. Voraussetzung ist natürlich, dass es Tankstellen gibt. Wenn es die nicht gibt, wird eine solche Tankanzeige wahrscheinlich nichts bringen.

Da es dazu keine Fragen mehr von uns gibt, kommen wir nun zu

### **Tagesordnungspunkt 3:**

#### **Effektmodifikatoren / Subgruppenanalyse**

Bitte sehr.

**Heike Kölsch:** Unsere Frage richtet sich an Herrn Frick von Sanofi-Aventis. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Berücksichtigung der biometrischen Regeln der Subgruppenanalytik klarer dargestellt werden sollte und dass vor allen Dingen die geplanten Subgruppenanalysen zahlenmäßig stark zu begrenzen seien und im Berichtsplan auch explizit genannt werden sollten. Dazu überbebe ich an unseren Biometriker.

**Guido Skipka:** Eine Anmerkung vorweg: Ihnen ist ja aufgefallen, dass wir im Berichtsplan jetzt nicht mehr von Subgruppenanalysen reden, sondern von Effektmodifikatoren. Das kann ich vielleicht kurz erläutern. Der Begriff Subgruppenanalysen wird zum Teil im engen Sinne, zum Teil in einem sehr weiten Sinne verwendet. Ich habe noch einmal in den üblichen Glossaren nachgeschaut, unter anderem im Cochrane. Dort ist eigentlich der engere Sinn gemeint. Das heißt, dass man sich anschaut, ob sich Effekte in Subpopulationen einer größeren Population unterscheiden. Man bildet also letztendlich Kategorien von Patienten. Wenn man den Begriff etwas weiter fasst – das wird in der Literatur zum Teil auch so gemacht –, fällt unter den Begriff Subgruppenanalysen eigentlich auch die Analyse von stetigen Faktoren, die möglicherweise den Effekt beeinflussen, wie zum Beispiel das Alter. Da kommt es zum Teil zu nicht klaren Aussagen. Wir haben uns halt entschlossen, das Kapitel, das früher Subgruppenanalysen hieß, so zu nennen, dass es sprechend ist, nämlich Analyse von Effektmodifikatoren. Darunter fallen natürlich auch Subgruppenanalysen im engeren Sinne. Das ist aber eigentlich nur ein Tool, um Effektmodifikatoren aufzudecken. Deswegen haben wir es etwas umformuliert – was inhaltlich erst einmal keine Konsequenz hat. Wir machen jetzt nichts anderes als das, was wir vorher gemacht haben.

Nun zu Ihrer inhaltlichen Frage: Sie sagen, wir sollten in Bezug auf das Aufdecken dieser Effektmodifikatoren viel klarer beschreiben, wie wir denn vorgehen wollen. Wir haben da natürlich ein Problem. Wir sind ja nicht in einer Situation wie jemand, der eine Studie plant und dann durchführt. Der weiß ja, was am Ende herauskommt – nicht vom Ergebnis, aber von der Datenstruktur. In dieser Situation sind wir leider nicht. Wir können aufschreiben, wie die Literaturrecherche laufen wird. Was dabei herauskommt, auch an Datenstruktur, sehen wir aber nicht. Damit ist es natürlich nicht ganz einfach, da sehr präzise zu sein. Zum Teil werden wir vielleicht publizierte Ergebnisse von Subgruppenanalysen bekommen, die wir uns anschauen können, also Auswertungen auf individueller Patientenebene. Zum Teil werden wir das nicht haben. Wir haben aber vielleicht eine ganze Reihe von Studien, sodass wir auf Metaebene Techniken anwenden können, um uns Effektmodifikatoren zu nähern – Metaregression beispielsweise.

Daher möchte ich zurückfragen: Haben Sie denn konkrete Vorschläge, was wir präzisieren sollten?

**Markus Frick:** Lassen Sie mich meine Antwort auch in mehrere Aspekte teilen; denn das war jetzt viel. Auf Ihre konkrete Frage habe ich nur eine unkonkrete Antwort, aber eine Antwort. Diese Antwort lautet, dass man methodisch mehr Demut walten lassen muss, wenn man Subgruppenanalysen oder Effektmodifikatorenabschätzungen macht. Schließlich richtet man damit potenziell auch Schaden an. Das ist ja das Problem, weshalb es so relativ scharfe Regularien gibt, es bei Subgruppen, flapsig formuliert, nicht zu übertreiben. Jetzt sagen Sie: Wir können das aber nicht definieren, bevor wir nicht das Ergebnis, zumindest die Datenstruktur, kennen. – Darauf sage ich: Das verstehe ich. Andererseits ist es aber auch wieder ein Problem, weil man wieder in die Gefahr läuft, in datengetriebene Analysen zu

fallen – was wiederum ein Argument mehr dafür wäre, demütig mit den Daten und den Analysen umzugehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Demütig? Könnten Sie das definieren?

**Markus Frick:** Nein, eben nicht. Deshalb habe ich gesagt, dass ich nur eine unkonkrete Antwort geben kann. Das ist wahrscheinlich auch Thema für den Workshop zum Beispiel im nächsten Jahr.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber was meinen Sie mit Demut? Das ist ja erst einmal ein religiöser Begriff.

**Markus Frick:** Ich habe das für mich jetzt säkularisiert. Nehmen Sie es als Metapher. Es rekuriert vielleicht auf unsere christliche Historie.

**Thomas Kaiser:** Zurückhaltend interpretieren?

**Markus Frick:** Zurückhaltend interpretieren. Letztlich kommen wir da von der Erkenntnistheorie und müssen sagen, welche Irrtumswahrscheinlichkeiten wir haben. Ich habe immer Fehler erster und zweiter Ordnung. Mit jeder dieser Analysen habe ich schon einen Fehler erster Ordnung, den ich noch halbwegs über Adjustierung kontrollieren kann. Mit jeder Frage mehr habe ich auch noch einen Fehler zweiter Ordnung – nämlich, einen vorhandenen Unterschied fälschlicherweise nicht zu detektieren –, den ich nicht einmal mehr statistisch kontrollieren kann. Das halte ich für ein methodisches Dilemma. Aus diesem Dilemma habe ich noch keinen Weg gefunden. Hätte ich das, säße ich auch nicht hier, sondern hätte wunderbare Publikationen und hätte irgendwo einen Lehrstuhl.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das streben Sie an?

**Markus Frick:** Nein, nein. Ich glaube nicht, dass ich dieses Dilemma jetzt löse. Ich glaube nur, dass wir dieses Dilemma hier nicht lösen werden. Auch ich werde Ihnen die Antwort nicht geben können. Vielleicht können wir uns aber – das ist Schritt eins – darauf einigen, dass es sich dabei um ein tatsächliches Dilemma handelt, das mehr verdient, als hier so kurz erörtert zu werden und abgehakt zu werden. In Bezug auf solche Analysen bedeutet das aber auch, dass man damit entsprechend umzugehen hat, was die Aussagekraft solcher Aussagen angeht. Es geht hier letztlich darum, konfirmatorische Ergebnisse teilweise zu negieren – nicht mehr und nicht weniger. Da bin ich etwas skeptisch.

Jetzt schlage ich den Bogen zu dem allgemeinen Teil, den ich ansprechen wollte, nämlich die Begründung, warum ich mich gefragt habe: Was soll das jetzt? Warum wird der Begriff Subgruppenanalysen, der halbwegs definiert ist, durch den, wie man in der Literatur feststellt, neueren und damit weniger definierten Begriff des Effektmodifikators ersetzt? – Ich habe Sie so verstanden, dass es eigentlich Semantik ist. So habe ich es zumindest verstanden – eigentlich machen wir dasselbe wie bisher; wir benennen es jetzt nur anders. Hinsichtlich des

methodischen Dilemmas, das dahintersteht und das wir eben skizziert haben, finde ich es problematisch, dass wir dann noch in einen Bereich gehen, in dem noch weniger Regeln gelten. Denn die ganze Literatur, die sich mit den Regeln befasst, befasst sich explizit mit dem Thema Subgruppenanalysen. Die Literatur zum Thema Effektmodifikatoren ist einfach jünger und noch nicht so weit.

Auch Ihr Methodenpapier erwähnt die Effektmodifikatoren nur an einer Stelle und auch eher beiläufig, wohingegen das Thema Subgruppen ja ein eigenes Unterkapitel hat. Ich habe die Sorge, dass Sie jetzt die selbst gegebenen und die methodisch definierten Standards nicht so im Auge haben, wenn Sie die Begrifflichkeit wechseln. Gleichzeitig sehe ich nicht die Notwendigkeit, die Begrifflichkeit zu wechseln. Ich sehe aber die von mir eben dargestellte Gefahr, die damit verbunden ist.

Grundsätzlich – damit binde ich jetzt ab – sehe ich natürlich Folgendes: Wir haben hier ja schon mehrfach Diskussionen über Subgruppen geführt, die wir sicherlich alle erinnern. Von daher ist das wirklich problematisch und beinahe ein Konstitutiv für HTAs. Es gibt einfach unendlich viele hochinteressante Fragen für HTAs. Es gibt aber immer nur ein bis zwei konfirmatorische Antworten. Alles danach kann man ja noch einmal weiter herunterhierarchisieren. Genau das ist das Problem, das ich – keine Sorge – jetzt nicht weiter ausführen werde, aber das wir wohl alle sehen und das meines Erachtens zumindest einmal die Adressierung in einem Workshop verdient hätte.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Skipka wird Ihnen jetzt begründen, warum Ihre Sorge unbegründet ist.

**Guido Skipka:** Im Methodenpapier haben wir diese Umformulierung von Subgruppenanalysen zu Effektmodifikatoren noch nicht vollzogen, weil wir das Methodenpapier höchstens einmal im Jahr updaten. Ich bin mir aber sicher – auch wenn es da noch keinen Vorschlag gibt –, dass wir das Methodenpapier in der nächsten Version auch umformulieren und klarstellen, was der Unterschied zwischen Subgruppenanalysen und Effektmodifikatoren ist.

Ihre Sorge, dass wir damit die Methodik, die es unter dem Stichwort Subgruppenanalysen gibt, irgendwie aufweichen oder uns nicht daran halten, kann ich Ihnen nehmen, glaube ich. Die Erkenntnisse, die wir in Bezug auf die Probleme mit Subgruppenanalysen haben – Sie hatten das ja angesprochen; es steht auch in unserem Methodenpapier –, gelten natürlich genauso, wenn wir es unter das Stichwort Effektmodifikatoren packen. Im Methodenpapier haben wir ja auch einige Fallstricke stehen, beispielsweise Multiplizität und Post-hoc-Analysen. Um ein Beispiel zu nennen: Im Methodenpapier steht konkret, dass eine adäquate Analyse immer einen Interaktionstest, eine Signifikanz der Interaktion, voraussetzt. Das werden wir natürlich – so haben wir es auch in der Vergangenheit gemacht – bei der Analyse von Effektmodifikatoren durchführen und uns daran halten. Wir werden – so haben wir es in der Vergangenheit auch gemacht – die Ergebnisse dieser Analysen also natürlich sehr

vorsichtig interpretieren. Wie gesagt: Dadurch, dass wir das Kapitel jetzt anders nennen, ändert sich nichts daran.

Lassen Sie mich noch einen zweiten Punkt ansprechen. Dieses Dilemma – da gebe ich Ihnen vollkommen recht – halten wir im Moment so auch nicht für lösbar. Sie sagten, dass man hier datengetrieben arbeitet. Ich würde sagen, dass uns bei systematischem Übersichtsarbeiten gar nichts anderes übrig bleibt, als zum Teil datengetriebenen Entscheidungen zu treffen. Dazu will ich ein Beispiel geben. Wenn wir schauen, ob das Alter ein Effektmodifikator ist, müssen wir gucken: Was haben die Studien denn angegeben? Waren das alles 40- bis 60-Jährige? Oder wie können wir da Kategorien bilden? – Dazu müssen wir uns anschauen, was wir haben. Es hilft ja nichts, wenn wir vorher Kategorien bilden und dann nur Studien aus einer Kategorie finden; denn in diesem Fall könnten wir nicht mehr weitermachen. Ein Stück weit datengetrieben ist unsere Arbeit daher immer. Das lässt sich meiner Meinung nach auch nicht verhindern. Wichtig ist – ich hoffe auch, dass wir das tun –, dass wir bezüglich der Entscheidungen, die dann in gewisser Weise datengesteuert getroffen worden sind, transparent darstellen, warum wir so entschieden haben und das Ergebnis dann so und so interpretieren.

Das Schöne ist ja, dass wir Ihnen dann, wenn wir das so darstellen, die Möglichkeit geben, es wieder zu lesen und dazu Stellung zu nehmen, und dass wir uns dann auch wieder zusammensetzen können, um zu überlegen: War das eine gute Entscheidung? Oder sollte man es anders machen?

**Markus Frick:** Als Ergänzung dazu: Wir verlassen jetzt ein halbwegs standardisiertes Feld, um semantisch in ein weniger standardisiertes Feld zu gehen. Das halte ich aus den dargestellten Gründen eher für einen Nachteil. Der Vorteil, den Sie dadurch gewinnen, hat sich mir noch nicht erschlossen, muss ich sagen. Ich sehe, dass Sie alles wie vorher machen. Es heißt anders. Wo ist der Mehrwert?

Gestatten Sie mir noch eine kurze Konkretisierung; denn ich habe Ihnen nicht vorgeworfen, dass Sie datengetrieben analysieren, sondern gesagt: Ich verstehe, dass Sie datengetrieben analysieren und sich deshalb aus diesem Problem heraus vorher offenhalten müssen, wie genau Sie die Frage formulieren. Ich habe gesagt, dass das aber in zwei Richtungen geht. Dasselbe Argument ist andersherum auch valide. Gerade weil Sie datengetrieben analysieren, sollten Sie nämlich möglich nicht, umso weniger, post hoc definieren. Da sind wir wieder bei dem Dilemma. Ich sehe Sie nicken. Da ist das Judgement gefragt. Von daher finde ich es etwas unglücklich, dass man sich jetzt von einem Diskurs über Subgruppen, den wir schon lange führen, wegbewegt und das Missverständnis entstehen könnte, dass dieser Diskurs hier nicht zutrifft, weil wir jetzt über Effektmodifikatoren sprechen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das werden wir kurz begründen.





nicht. Aber heißt das auch, dass dadurch eventuell eine Einschränkung des Begriffs Hypoglykämien erfolgt?

(**Thomas Kaiser** schüttelt den Kopf)

– Nein. Okay. Deshalb wäre mein Votum, das „zum Beispiel“ wegzulassen. Dann wäre es klarer.

**Thomas Kaiser:** Ganz kurz dazu: Diese Stellungnahme ist für uns ja nicht unklar. Deswegen haben wir es nicht aufgenommen. Das wird aber zu einer Änderung der Formulierung führen.

**Markus Frick:** Okay. – Und was heißt „des individuell vereinbarten Therapieziels“? Ich weiß jetzt nicht, ob das das studienindividuelle Therapieziel oder das patientenindividuelle Therapieziel ist. Für beides gilt, dass man damit das Skalenniveau künstlich herunterführt und Informationen verschenkt. Eigentlich wäre es sinnvoller – darüber haben wir lange gesprochen; ich verweise auf die Diskussion zu Metaregressionsanalysen usw. –, das auf Patient-Level-Data-Ebene metaregressionsanalytisch anzugehen, zumindest die Möglichkeit, wenn man sie hat, präferenziell in Betracht zu ziehen.

(**Thomas Kaiser** nickt)

Damit bin ich blank.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut. – Gibt es noch andere Beiträge?

**Orm Proske:** Ich wollte nur ganz kurz den bereits in der Stellungnahme vorgebrachten Punkt ansprechen, dass man sich eventuell auch sinnvoll an anderen orientieren kann – zum Beispiel an NICE, die auch eine bestimmte Indikation kategorisiert haben, wo es nicht nur sinnvoll ist, sondern sogar empfohlen wird, zum Beispiel bei Blutzucker senkenden Medikationen wie Sulfonylharnstoffen, um Hypoglykämie zu vermeiden, dass vielleicht auch untergruppiert wird, welche Arzneimittel die Patienten eigentlich einnehmen, und dann entsprechend empfohlen wird, ob Selbstmessung sinnvoll ist oder nicht. Ich denke, dass es da schon einen großen Unterschied gibt, beispielsweise bei älteren Autofahrern. Ich denke auch, dass die Thematik Hypoglykämie beispielsweise im Zusammenhang mit der ACCORD-Studie, die dann noch eine andere Aktualität hat, auch noch einmal differenziert betrachtet werden sollte.

**Thomas Kaiser:** Ich fange einmal von hinten an. Ob die ACCORD-Studie eher die Problematik Hypoglykämie oder die Problematik des Parameters Blutzuckersenkung aufgeworfen hat, ist eine Frage, die wir aber jetzt nicht beantworten müssen. Die andere Sache, die Sie genannt haben, ist in einem bzw. einer der explizit aufgelisteten und aus unserer Sicht auch sinnvollen Effektmodifikatoren bzw. Subgruppenanalysen dargestellt. Wir wollen also schauen, ob es eigentlich Unterschiede bei bestimmten Punkten gibt.

(**Orm Proske:** Okay!)

Wir nennen das hier ganz allgemein zusätzliche Blutzucker senkende Maßnahmen. Selbstverständlich sind die Medikamente darunter zu verstehen. Also: Stellt sich das bei Medikamenten, die mit dem erhöhten Hypoglykämierisiko einhergehen, unterschiedlich dar?

**Markus Frick:** Ich möchte in guter alter Tradition noch einmal das Thema „nur RCT“ ansprechen. Ich will hier niemanden langweilen. Mir ist bei diesem Bericht nur aufgefallen – deshalb kommt es hier noch einmal sehr in den Fokus –, dass dieser Auftrag durchaus auch in einem anderen Ressort hätte angesiedelt sein können. Ich weiß nicht, wie Sie das nach Ihrer Geschäftsordnung verteilen. Auf jeden Fall findet sich hier eine nichtmedikamentöse Maßnahme in der Bewertung der medikamentösen Maßnahme. Als ich das betrachtet habe, fiel mir auf, dass dort zumindest auf den ersten Blick ein ungleiches Maß angelegt wird, was die effektive Verfahrensweise in diesen beiden Ressorts angeht. Die Arzneimittelbewertung schränkt nämlich zu 100 % auf RCTs ein – immer mit der gleichlautenden Begründung, die Frage ließe sich in RCTs grundsätzlich beantworten. Hingegen wird in dem für diese Fragestellung alternativ infrage gekommenen Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren ganz anders damit umgegangen wird. Dort wurden in über 90 % der Fälle – von 21 waren es nur zwei, in denen es nicht der Fall war – auch im Berichtsplan als Einschlusskriterium andere denn RCTs herangezogen, so RCTs für eine Fragestellung nicht verfügbar waren. Da gab es eine gewisse Heterogenität der Begründung, wohingegen es bei den Arzneimittelbewertungen eine völlige Homogenität einer einheitlichen Begründung und immer gleichen Herangehensweise gibt. Daher kommt dieses Problem, das ja ein grundsätzliches Problem der Lesart der evidenzbasierten Medizin darstellt, hier noch einmal besonders in den Fokus. Denn hier ist ein Auftrag, der durchaus auch in ein anderes Ressort hätte fallen können, aus irgendwelchen Gründen in dieses Ressort gekommen – und das hat methodische Konsequenzen. Das finde ich problematisch und wollte es von daher nicht unkommentiert lassen. Es scheint aber verstanden worden zu sein, weshalb es eigentlich nicht Teil der Stellungnahme zu werden braucht.

**Christian Weber:** Das haben wir in unserer Stellungnahme letztendlich genauso thematisiert.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist schon verstanden. Es ist aber nicht richtig. Alle Ressorts arbeiten auf der Grundlage unserer Methodik. Sie gilt in gleicher Weise für alle Ressorts. Das heißt, dass es keine ressortspezifische Methodik gibt. Das ist nicht wahr. Das ist nicht richtig.

**Markus Frick:** Was ich gesagt habe, können Sie aber in den Berichtsplänen nachlesen. Es gibt zum einen 21 Berichtspläne und zum anderen 22 Berichtspläne – zumindest zu dem Zeitpunkt, als ich das durchgearbeitet habe. Da finden Sie auf der einen Seite bei 22 Fällen nur RCTs. Wir können gleich ins Internet gehen und das nachlesen. Auf der anderen Seite finden sich ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich habe es verstanden. Das liegt aber nicht daran, dass die Ressorts unterschiedliche Methoden verwenden, sondern daran, dass unterschiedliche Themen in den Ressorts bearbeitet werden. Das ist der Punkt.

**Markus Frick:** Grundsätzlich gilt aber, glaube ich, die Generalklausel des Arzneimittelberichtsplans, die sagt: „Fragestellung grundsätzlich randomisiert bearbeitbar“, für andere Interventionen denn medikamentöse in gleicher Weise. Dort wird nur argumentiert – das entnehmen Sie auch den Argumentationen, die dann zu einem weiteren Fokus führen –: Wenn nicht vorhanden, dann ... Wenn keine Evidenz dafür, dann ... – Da ist es ja eine Grundannahme, es gäbe zu Arzneimitteln grundsätzlich immer RCT-Evidenz und zu den anderen Dingen nicht. Sie stellen eben auch sehr viele Fragen. Sie stellen Langzeitfragen. Sie stellen Fragen, zu denen es, was man Ihren Abschlussberichten regelmäßig entnehmen kann, halt nicht ausreichend Evidenz gibt – auch für Arzneimittel. Von daher haben wir den Zirkelschluss, dass mit diesem Argument auch dort der Fokus aufgeweitet werden müsste, was die Berichtspläne im Bereich nichtmedikamentöser Intervention ja offen zu tun bereit sind. Da sehe ich derzeit einen objektiven Widerspruch, der sich für mich auch nicht löst.

**Moderator Peter T. Sawicki:** In diesem Ausmaß sehen wir das so nicht. Das gehört aber wiederum in die Diskussion der grundsätzlichen Methoden. Sie hätten recht, wenn wir sagen würden, dass wir zu allen Nutzenaspekten einen Nutzenbeleg verlangen. Dann hätte Ihre Argumentation eine logische Grundlage. Das tun wir aber nicht. Wir sagen, dass es genügt, wenn ein Nutznachweis in einem Unterpunkt der verschiedenen Nutzenaspekte belegt ist. Nur dann, wenn es gar keine randomisierten kontrollierten Studien gäbe – und das ist für einige der nichtmedikamentösen Verfahren ja der Fall –, schauen wir auch tiefer, ob dort, zum Beispiel aufgrund der Effektstärke, überzeugende Belege dafür vorhanden sind, dass man auch auf einer anderen Ebene zumindest von einem Hinweis für einen Nutzen sprechen könnte. Das ist bei Medikamenten naturgemäß nicht der Fall; denn es müssen ja randomisierte kontrollierte Studien vorliegen, damit die Präparate zugelassen werden.

Gut; das können wir aber noch einmal diskutieren. Ich glaube, dabei handelt es sich um ein Missverständnis der Vollständigkeit der Abbildung aller Nutzenaspekte. Das verlangen wir ja gar nicht.

**Markus Frick:** Es fällt einem nur offensichtlich ins Auge, dass da offenbar erst einmal ein unterschiedliches Maß angelegt wird.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Von den Ressorts werden halt unterschiedliche Themen angeschaut. Das ist eben etwas anderes. Das Ressort Medikamentöse Verfahren hat sich zum Beispiel nicht mit Stammzelltransplantation oder PET oder ähnlichen Dingen beschäftigt.

**Markus Frick:** Das fiel natürlich besonders auf, weil hier eine ganz offenbar nichtmedikamentöse Maßnahme in irgendeiner Weise in eine diagnostische Prozedur oder

eine Screening-Prozedur gerutscht ist – in das Ressort, das sich mit Arzneimittelbewertungen befasst.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir verteilen die Themen grundsätzlich erst einmal so, dass medikamentöse Verfahren im Bereich des Ressorts von Thomas Kaiser und die nichtmedikamentösen Verfahren im Ressort von Michael Kulig behandelt werden. Grob machen wir das erst einmal so. Manchmal gibt es aber auch Unterschiede. Beide Ressorts haben auch schon andere Themen bearbeitet. Die Zuckerselbstmessung gehörte mehr in den Bereich Diabetes. Deshalb ist dieser Bericht in diesem Ressort angesiedelt. Das war auch von vornherein so geplant. Wir wollten es dann nicht ändern.

Ihr Beitrag unter Verschiedenes bezieht sich aber eigentlich auf die Diskussion der Methoden.

**Markus Frick:** Er bezieht sich darauf, dass dann, wenn Sie so zuordnen, aber eine Konsequenz der Methodik über die Ressorts gewährleistet sein muss. Damit sind wir wieder bei diesem Punkt. Ich will es jetzt aber gar nicht künstlich konstruieren. Natürlich hat das auch einen rein allgemeinmethodischen Aspekt. Man sieht an diesem Beispiel aber sehr gut, wie schwer sich Allgemeinmethodik von spezifischer Methodik trennen lässt. Hier fällt es halt sehr auf, weil eine Zuordnung erfolgt ist, die auch anders hätte erfolgen können. Und das programmiert offenbar eine andere Methodik.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, das ist nicht der Fall. Wenn dieses Thema in einem anderen Ressort bearbeitet worden wäre – was im Prinzip möglich ist; das ist ja zum Beispiel auch durch die Auslastung der Ressorts mit Arbeit bedingt –, hätte das nicht eine andere Methodik bedeutet. Das wäre nicht erfolgt. Es kann nicht sein, dass wir in den unterschiedlichen Ressorts andere Methodiken verwenden.

**Thomas Kaiser:** Nur ganz kurz, Herr Frick: Die Zuordnung der Aufträge zu bestimmten Ressorts, die Sie in Ihrer Stellungnahme vorgenommen haben, stimmt nicht.

**Markus Frick:** Okay. Das ist ja völlig unproblematisch, wenn es konsistent beschrieben wird.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber noch einmal zum Abschluss: Die Methoden – die nach Möglichkeit, wenn es denn möglich ist, auch die Vermeidung des Hochmuts beinhalten – beziehen sich auf das ganze Institut. Natürlich gibt es dann aber spezifischere Methoden, wie zum Beispiel die Bewertung von Leitlinien oder die Erstellung von Gesundheitsinformationen, die allgemein verständlich sein müssen, die vor allem von einem bestimmten Ressort verwendet werden. Das heißt aber nicht, dass das Ressort Arzneimittel dann, wenn es aus irgendwelchen Gründen eine Leitlinienbewertung vornehmen würde – was nicht wahrscheinlich ist, aber nicht unmöglich –, andere Methoden verwenden würde. Das ist nicht der Fall.

(**Markus Frick:** Okay!)

**Orm Proske:** Nur als Verständnisfrage: Ich hatte gelesen, dass Sie ergänzend durchaus Nicht-RCTs bei der Evidenz berücksichtigen werden. Ähnlich hat das ja auch NICE gemacht. Werden Sie größere Kohortenstudien berücksichtigen?

**Thomas Kaiser:** Es ist ja explizit im Berichtsplan geschildert. In diesem Thema sind Studien vorhanden. Es ist klar, dass sie vorhanden sind. Sie werden diskutiert, und wir werden sie ergänzend beschreiben, weil sie ohnehin Thema in der Diskussion sein werden. Dann wird man sich anschauen müssen, was daraus zu generieren ist. Wenn wir davon ausgehen würden, dass dramatische Effekte zu erwarten wären, wäre das an einer anderen Stelle auch noch geschildert gewesen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das war zum Beispiel auch bei der Stammzelltransplantation so. Während der Erörterung ist ja immer gesagt worden, dass die Effekte in bestimmten Fällen so dramatisch sind, dass man bis herunter zu Fallkontrollstudien gehen müsste. Diese Behauptung hat sich aber nicht bestätigt. Wir haben das dann mit sehr, sehr großem Aufwand nachgeschaut – und das war nicht der Fall. Es ist aber nicht auszuschließen, dass es unter bestimmten Bedingungen – gerade bei Erkrankungen, die sehr schnell zum Tod führen können – in Untergruppen solche dramatischen Effekte gibt.

Von unserer Seite ist unter Verschiedenes nichts mehr anzusprechen. Damit sind wir am Ende unserer Erörterung der Stellungnahmen. Ich bedanke mich für das Kommen, für die engagierte Diskussion und für Ihre Kommentare. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Wir werden uns sicherlich bei der Erörterung des Vorberichts wiedersehen.

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.1 Sanofi Aventis .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2 Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH).....</b>	<b>A 10</b>
<b>A 1.3 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA).....</b>	<b>A 15</b>

## **A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A 1.1 Sanofi Aventis**

#### **Autoren:**

Paar, Dieter W., Priv.-Doz. Dr.

Heinemann, Christoph, Dr.

Frick, Markus, Dr.

#### **Adresse:**

Priv.-Doz. Dr. med. W. Dieter Paar

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Potsdamer Straße 8

10785 Berlin

## **Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis zum Berichtsplan A05-08 / vorläufige Version 1.1 („Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“)**

### **Einleitung**

Das IQWiG hat den Berichtsplan A05-08 in seiner vorläufigen Version 1.1 am 20.08.2008 veröffentlicht und bittet bis zum 17.09.2008 um Stellungnahme.

Wir möchten uns hiermit am Stellungnahmeprozess beteiligen.

### **Fehlende Berücksichtigung der Interdependenz von Blutzuckereinstellung und Hypoglykämierisiko**

Der vorliegende Berichtsplan konstatiert unter 4.1.3 Zielgrößen: „Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen: Erreichen des individuell vereinbarten Therapieziels der jeweiligen Blutzucker senkenden Behandlung gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert unter Vermeidung therapiebedingter unerwünschter Ereignisse, insbesondere Hypoglykämien, die zum Beispiel zu einer Notfallbehandlung und/oder Hospitalisierung führen“.

Dies ist zumindest missverständlich insofern, dass nicht klar definiert wird, dass auch solche Hypoglykämien patientenrelevant sind, die nicht unmittelbar zur Notfallbehandlung oder stationären Aufnahme führen. Es sollte im Text klargestellt werden, dass auch solche Hypoglykämien berücksichtigt werden. Dies würde sich auch mit dem Ergebnis der mündlichen Anhörung des Berichtsplanes zu langwirksamen Insulinanaloga bei Typ-2-DM zu diesem Punkt decken.

Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Zielgröße HbA<sub>1c</sub> unter gleichzeitiger Betrachtung der dabei auftretenden Hypoglykämiehäufigkeit und vice versa evaluiert werden. Mit sinkenden HbA<sub>1c</sub>-Werten steigt das Risiko für Hypoglykämien an und umgekehrt (1). Das bedeutet, dass beide Zielgrößen in ihrer inversen Abhängigkeit zueinander bewertet werden müssen. Die vorgesehene alleinige Bewertung des Erreichens bzw. Nichterreichens eines „individuellen vereinbarten“ Zielwertes konterkariert nicht nur den Ansatz der Bewertung prospektiver Studien, in denen die Zielwerte i.d.R. nicht individuell festgelegt werden, sondern wäre auch eine biometrisch schlechte Lösung, da auf diese Weise das Skalenniveau künstlich und unnötig von einer Absolutskala auf eine Nominalskala (mit nur dichotomer Variable) abgesenkt würde und ein Informationsverlust resultiert. Die biometrisch sinnvolle Lösung besteht in einer metaanalytischen Betrachtung der Variablen HbA<sub>1c</sub> und Hypoglykämieinzidenz, die nach Möglichkeit auf der Basis patientenindividueller Daten (patient-level data) erfolgen sollte.

### **Fehlende klare Prädefinition der Subgruppenanalysen und fehlenden Angaben zur Berücksichtigung der biometrischen Regeln der Subgruppenanalytik**

Entgegen dem gängigen Ansatz von Berichtsplänen befasst der Berichtsplan sich unter 4.4.4 nicht primär mit Subgruppenanalysen, sondern mit „Effektmodifikatoren“. Im aktuellen Methodenpapier Version 3 werden diese hingegen nur an einer Stelle (unter 6.2.4 Interpretation von Subgruppenanalysen) und eher beiläufig erwähnt, wohingegen zu Subgruppenanalysen in einem eigenen Kapitel inhaltliche Aussagen gemacht werden: „Subgruppenanalysen werden in der Literatur sehr kritisch diskutiert. ...Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten bei Vorliegen einer der drei oben angesprochenen Aspekte [Einfügung Sanofi-Aventis: post-hoc Charakter, Multiplizität, Unterpowerung] unter starkem Vorbehalt in die Bewertung einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren“. Die Berücksichtigung der biometrischen Regeln der Subgruppenanalytik sollte klar dargelegt werden; die geplanten Subgruppenanalysen sind entsprechend zahlenmäßig stark zu begrenzen und im Berichtsplan explizit zu nennen.

### **Ausschließliche Berücksichtigung randomisierter Studien (RCTs)**

Der zur Diskussion stehende vorläufige Berichtsplan A05-08 legt sich darauf fest, ausschließlich randomisierte Studien zu suchen und in die Bewertung einzubeziehen (4.1.1 Studientypen: „Für den zu erstellenden Bericht werden ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen“). Allerdings folgt dieser Festlegung direkt ein eher kryptischer und dem zuvor Gesagten anscheinend widersprechender Satz („Ergänzend werden die Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Thematik diskutiert, die auf die Bewertung des langfristigen Effekts der Blutzuckerselbstmessung sowie auf Morbidität und Mortalität ausgerichtet sind“), der zumindest das Bestimmtheitsgebot eines prospektiv definierenden Berichtsplanes verletzt. Die Festlegung auf ausschließliche Berücksichtigung von RCTs entspricht nicht den Standards der evidenzbasierten Medizin (EbM). Ein Grundsatz der evidenzbasierte Medizin fordert die Verwendung der jeweils besten verfügbaren Evidenz. Dies bedeutet, dass beim Fehlen von Resultaten aus randomisierten Studien für eine Fragestellung die Evidenz aus Untersuchungen anderer Evidenzgrade herangezogen werden muss. Dies ist ein allgemeines Prinzip der EbM (2). Wir möchten hierzu an unseren Briefwechsel zu diesem Thema und auf das auch von Ihnen zu diesem Punkt angeführte BMJ-Editorial von Sackett

## **Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis zum Berichtsplan A05-08 / vorläufige Version 1.1 („Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“)**

et al. erinnern, das in aller Klarheit feststellt, dass die beste verfügbare Evidenz („best available evidence“) verwendet werden muss und dass bei fehlender Evidenz einer höheren Evidenzstufe die Berücksichtigung von Ergebnissen niedriger Evidenzklassen obligat ist (3). Die entsprechenden Schlüsselsätze des Editorials lauten:

- „Evidence based medicine is not restricted to randomised trials and meta-analyses. It involves tracking down the best external evidence with which to answer our clinical questions.“
- und „However, some questions about therapy do not require randomised trials (successful interventions for otherwise fatal conditions) or cannot wait for trials to be conducted. And if no randomised trial has been carried out for our patients’ predicament, we must follow the trail to the next best external evidence and work from there“.

Um diesem Standardvorgehen der EbM gerecht zu werden, darf die Bewertung und mit ihr die Suchstrategie nicht auf RCTs beschränkt bleiben. Sie muss, sofern eine Fragestellung nicht durch Daten aus randomisierten Studien beantwortet werden kann, Daten aus Studienformen anderen Evidenzgrades berücksichtigen. Eine solche Suchstrategie ist vorab festzulegen. Die Vorgabe des vorläufigen Berichtsplanes Version 1.1: „Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.“ (4.1.4. Studientypen; S. 7) ignoriert, dass die Standards der EbM aus guten Gründen die Berücksichtigung der besten verfügbaren Evidenz fordert und nicht der IQWiG-eigenen Lesart der ausschließlichen Akzeptanz der besten theoretisch denkbaren Evidenz folgt.

### **Ungleichheit gegenüber anderen Bewertungen**

Der Auftrag A-05-08 findet sich als einziger Bewertungsauftrag einer diagnostischen Maßnahme unter „Arzneimittelbewertungen“ und wird offenbar auch vom gleichnamigen Ressort und nicht durch das vom Titel her eigentlich zuständige Ressort für „Nichtmedikamentöse Verfahren“ bewertet. Dies ist besonders deshalb von großer Bedeutung, da ein Vergleich der Berichtspläne zeigt, dass die beiden Ressorts offensichtlich ein ungleiches Maß bei der Studienausswahl anlegen:

- Unter „Arzneimittelbewertungen“ gibt es bisher 22 Aufträge, die zumindest den Stand des Berichtsplanes erreicht haben (4). Diese wollen alle ausschließlich RCTs berücksichtigen. Es findet sich hier nur ein Auftrag zu einer diagnostischen Maßnahme (eben der hier zur Diskussion stehende Auftrag zur Blutzuckerselbstmessung) sowie zwei weitere, die ebenfalls eine zwar nichtmedikamentöse, aber immerhin therapeutische Intervention betreffen (A05-21A „Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Gewichtsreduktion“ und A05-19D „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“). Die übrigen Aufträge befassen sich entsprechend der eigentlichen Aufgabe dieses Ressort tatsächlich mit medikamentösen Fragen.
- Unter „Nichtmedikamentöse Verfahren“ finden sich 21 Aufträge, die zumindest den Status des Berichtsplanes erreicht haben (5). Von diesen schließen nur zwei alle nichtrandomisierten Studien aus, der Berichtplan zu N05-03E („Autologe Stammzelltransplantation bei der Indikation Mammakarzinom“) vollständig, der Berichtplan S05-03 („Ultraschallscreening in der Schwangerschaft“) will „primär (Diagnose)studien der Phase 3 und RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in den Bericht einfließen [lassen]“. Die übrigen über 90 % der Berichtspläne zu nichtmedikamentösen Verfahren beschränken sich nicht auf RCTs. Dies gilt auch für alle mit dem hier zu diskutierenden Auftrag am ehesten zu vergleichenden Aufträgen, die nicht therapeutische Interventionen, sondern diagnostische oder Screening-Maßnahmen bewerten.

## **Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis zum Berichtsplan A05-08 / vorläufige Version 1.1 („Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“)**

Allerdings zeigt das IQWiG auch bei der Rahmensetzung der Bewertung „Nichtmedizinischer Verfahren“ eine auffallende und nicht nachvollziehbar begründete Heterogenität, wie die folgenden Zitate aus den jeweiligen Berichtsplänen beispielhaft zeigen:

- D06-01A (PET, PET/CT bei malignen Lymphomen – 4.1.2.4 Studientypen): „Finden sich keine bzw. nur eine geringe Zahl von RCTs, aus denen der patientenrelevante Nutzen von PET bzw. PET/CT nicht mit ausreichender Ergebnissicherheit geschätzt werden kann..., werden gegebenenfalls auch verfügbare, eindeutig prospektiv geplante nichtrandomisierte Studien herangezogen,...“
- N04/03 (Vakuumversiegelungstherapie – 3.4 Studientypen) „Um allerdings wegen der bislang verfügbaren, begrenzt erscheinenden Evidenzlage (4) keine wesentlichen Ergebnisse zu übersehen, werden auch nichtrandomisierte Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle in die Betrachtung einfließen“
- N05-03D (KMT bei Weichteilsarkomen – 4.1.4 Studientypen): „Die Vorrecherche hat erkennen lassen, dass die Anzahl der Studien mit klinischen Daten gering ist. Daher soll für diesen Bericht die gesamte Evidenzlage aus klinischen Beschreibungen – auch unter Berücksichtigung von Fallberichten – evaluiert werden“
- N05/01 (Suprakonstruktion für verkürzte Zahnreihen – 3.5 Studientypen): „Um allerdings wegen der verfügbaren, begrenzt erscheinenden Evidenzlage auch bei fehlenden RCTs Entscheidungshilfe zu bieten, werden auch nichtrandomisierte kontrollierte Studien mit adäquater Confounder-Kontrolle und im Hinblick auf die Zielgröße Funktionsdauer auch Fallserien mit adäquater biometrischer Qualität in die Betrachtung einbezogen und in die Bewertung einbezogen.“
- N05-03C (Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom – 4.1.4 Studientypen): „In den zu erstellenden Bericht können folgende Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:
  - randomisierte klinische Studien (RCT)
  - kontrollierte klinische Studien mit einer „genetischen Randomisierung“
  - prospektiv geplante, kontrollierte klinische Studien mit einer „Quasi-Randomisierung
  - prospektiv geplante nicht randomisierte Studie mit zeitlich parallelen Kontrollen
  - prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen, soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen
  - retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe“

## **Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis zum Berichtsplan A05-08 / vorläufige Version 1.1 („Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“)**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der zu diskutierende Auftrag ohne Begründung im Ressort „Arzneimittelbewertung“ angesiedelt wurde. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die dort erstellten Berichtspläne praktisch ausschließlich RCTs berücksichtigen, während das zuständige Ressort für „Nichtmedikamentöse Maßnahmen“ ausweislich der aktuell vorliegenden Berichtspläne zu ca. 90 % auch andere Evidenz in die Bewertung einfließen lässt.

Dieser dramatische Unterschied wird auch nicht nachvollziehbar erklärt, da Ersteres durchgängig mit der grundsätzlichen Durchführbarkeit von RCTs argumentiert, während Letzteres mit im Wortlaut unterschiedlichen Begründungen, die aber im Wesentlichen auf das mögliche Fehlen von RCTs zu der jeweiligen Fragestellung ausgerichtet sind, auch andere Evidenz berücksichtigt.

Priv.-Doz. Dr. med. W. Dieter Paar      Dr. Christoph Heinemann      Dr. med. M. Frick, MPH

## **Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis zum Berichtsplan A05-08 / vorläufige Version 1.1 („Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“)**

### **Literatur:**

- 1.) Mullins P et al: Negative Binomial Meta-Regression Analysis of Combined Glycosylated Hemoglobin and Hypoglycemia Outcomes Across Eleven Phase III and IV Studies of Insulin Glargine Compared with Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Therap; 2007; 8(29): 1607-19.
- 2.) CEBM, Centre for Evidence-Based Medicine O. Levels of evidence (May 2001). Internet 2001 May; Available from: URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Zugriff 14.09.2008 12:23]
- 3.) Sackett DL: Evidence-Based medicine: What it is and what it isn't. BMJ 2008;1996(312):71.-72.
- 4.) IQWiG: Arzneimittelbewertung - Alle Aufträge des Instituts; <http://www.iqwig.de/arzneimittelbewertung.108.html> [Zugriff: 15.09.2008 01:20]
- 5.) IQWiG: Nichtmedikamentöse Verfahren - Aufträge; <http://www.iqwig.de/nichtmedikamentoese-verfahren.112.html> [Zugriff: 15.09.2008 02:40].

## **A 1.2 Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)**

### **Autoren:**

Meyer-Lüerßen, Dierk

Walger, Martin, Dr.

### **Adresse:**

Dierk Meyer-Lüerßen

VDGH e. V.

Mainzer Landstrasse 55

60329 Frankfurt

Vorab per e-mail an: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme zum Berichtsplan A05/08  
(vorläufige Version)  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

GESCHÄFTSFÜHRUNG

Mainzer Landstr. 55  
60329 Frankfurt am Main  
Telefon: 069 / 2556 - 1730  
Telefax: 069 / 236650  
E-Mail: [vdgh@vdgh.de](mailto:vdgh@vdgh.de)  
Internet: <http://www.vdgh.de>

Frankfurt, 12.09.2008  
my/mw/bm

**Stellungnahme zum Berichtsplan A 05/08, Version 1.1. „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“ (Stand 7.08.2008)**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 20.08.2008 den o.g. Berichtsplan veröffentlicht und um Stellungnahmen gebeten.

Der VdGH begrüßt ausdrücklich, dass sich das Institut dieses wichtigen Themas annimmt, da eine effektive Behandlung respektive Vorbeugung des Diabetes mellitus und seiner Folgekomplikationen in Hinsicht auf die große Zahl von Menschen mit Diabetes eine hohe Public Health-Relevanz hat.

Um zu einer transparenten und sachgerechten Bewertung des Nutzens der Blutzuckerselbstmessung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, die nicht mit Insulin behandelt werden, zu gelangen, halten wir aber eine Ergänzung des jetzigen Berichtsplanes für unabdingbar und erlauben uns daher auf die folgenden, wesentlichen Punkte hinzuweisen.

1. Gemäß den Methoden des Instituts wird der höchste Evidenzgrad randomisierten klinischen Studien (RCT) und systematischen Übersichten von RCTs zugeordnet. Insofern wäre es konsequent, im Rahmen dieses Auftrages auch diesen Methoden zu folgen und bisher veröffentlichte Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten ausdrücklich in die Einschlusskriterien aufzunehmen, unabhängig davon, ob das Institut im Rahmen der Auftragsbearbeitung eine eigenständige Meta-Analyse durchführen wird. Die Ergebnisse der eigenen Analyse wäre dann ggf. im Bericht mit der bestehenden Evidenz vergleichend zu diskutieren (vgl. Punkt 6.3.3 der Methoden 3.0, S. 104 ff).

Dies gilt analog auch für bereits veröffentlichte HTA-Berichte (vgl. Punkt 6.3.2 der Methoden 3.0, S. 101 ff). Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass u.a. das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) - ein Kooperationspartner des IQWiG - zum hier zu behandelnden Thema bereits eine ausführliche Einschätzung erstellt hat<sup>1</sup> und danach diese (wie auch andere Berichte) ebenfalls explizit Berücksichtigung im Berichtsplan finden sollten.

2. Auch wenn der Auftrag A 05/08 formal dem Ressort Arzneimittelbewertung zugeordnet ist, erscheint es uns wesentlich, darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Blutzuckerselbstmessung um ein nicht-medikamentöses Verfahren handelt, welches im Gegensatz zu Pharmazeutika keine intrinsische (und damit direkte, kausale) Wirkung entfalten kann. Für eine Wirksamkeit der Blutzuckerselbstmessung zur Optimierung der Stoffwechsellage bedarf es einer intensiven Schulung der Patienten und der Einbettung dieser Methode in ein umfassendes Therapiekonzept. Dieser Sachverhalt bedingt seinerseits, dass die Methoden der Nutzenbewertung sich nicht an den Maßstäben der Nutzenbewertung von Arzneimitteln orientieren dürfen, sondern an denen, die das IQWiG bei der Beurteilung von nicht-medikamentösen Verfahren auch bereits in der Vergangenheit zu Grunde gelegt hat. In der konkreten Umsetzung bedeutet dies, dass der Berichtsplan um folgende Punkte zu ergänzen wäre:

- a) Wir teilen die Auffassung des Institutes, dass RCTs für die Bewertung des Nutzens einer Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Allerdings ist die Tatsache, dass RCT zur Nutzenbewertung eines nicht-medikamentösen Verfahrens prinzipiell durchführbar sind, kein hinreichender Grund, die Nutzenbewertung auch ausschliesslich auf RCTs zu beschränken. Als erstes ist zu berücksichtigen, dass bei Studien zur Blutzuckerselbstmessung eine Verblindung technisch unmöglich ist, womit ein wesentlicher Vorteil von RCTs gegenüber anderen Studiendesigns entfällt. Zweitens steht aufgrund des fehlenden direkten, kausalen Zusammenhangs zwischen Blutzuckerselbstmessung und Stoffwechsellage auch gar nicht zu erwarten, dass RCTs existieren, die einen Zusammenhang zwischen Blutzuckerselbstmessung und patientenrelevanten, harten Endpunkten nachweisen. Ein solcher Zusammenhang ist eindeutig in Kohortenstudien besser zu belegen. Somit sind unseres Erachtens Kohortenstudien und kontrollierte klinische Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe unbedingt als Einschlusskriterien in den Berichtsplan mit aufzunehmen, wie es das Institut in anderen, ähnlichen Fällen auch gemacht hat<sup>2,3</sup>.
- b) Aufgrund der fehlenden intrinsischen Wirkung der Blutzuckerselbstmessung ist es darüber hinaus notwendig, die Analyse der Studiendaten nicht auf eine „Intention-to-treat (ITT)“ Analyse zu beschränken, wie es bei der Nutzenbewertung eines Arzneimittels angezeigt ist. Ziel der Nutzenbewertung sollte es sein, den Wert des Verfahrens insbesondere für Patienten zu beurteilen, die bereit und in der Lage sind, sich aktiv mit den Informationen einer Blutzuckerselbstmessung auseinander zu setzen und in der Folge auch Messungen gemäß Protokoll durchzuführen. Diese Information ergibt sich jedoch nur aus einer „Per-Protocol“-Analyse<sup>4</sup>. Dieser Aspekt muss zumindest in Form einer Sensitivitätsanalyse bewertet werden.
- c) Ziel einer Blutzuckerselbstmessung im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes sollte gerade sein, dass die medikamentöse Therapie aufgrund von Blutzuckermesswerten, spätestens beim nächsten Arztbesuch, bei Bedarf verändert wird, um eine optimierte Stoffwechsellage zu erreichen, was in der Praxis auch oft geschieht<sup>5</sup>. Dies ist aber im Rahmen eines prospektiven RCTs, in dem ein Protokoll die Bedingungen für die Medikation sowohl für die Interventions- als auch die Vergleichsgruppe festlegt bzw. die Therapieanpassung per Protokoll einzig auf Basis von HbA-1c-Werten zulässt, um identische Bedingungen zu schaffen (Interne Validität), nicht umsetzbar. Auch aus diesem Grunde ergibt sich die Notwendigkeit, Beobachtungsstudien zum Zweck einer adäquaten Nutzenbewertung mit einzubeziehen. Bei

der Berücksichtigung von RCTs darf sich aus obigen Gründen die Forderung der Vergleichbarkeit der Medikation nur auf den Zeitpunkt des Studienbeginns beziehen, da folgende Medikations-Anpassungen und Dosisänderungen in kausalem Zusammenhang mit den Informationen aus der Blutzuckerselbstmessung stehen können.

3. Laut Berichtsplan sieht das Institut vor, dass „in bestimmten Fällen einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Ergebnisse auf weniger als 70 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten basieren beziehungsweise wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist.

Abgesehen von der Tatsache, dass dieses Kriterium in den Methoden 3.0 des Instituts nirgends explizit aufgeführt ist und im Berichtsplan keine Rationale ausgeführt ist, warum dieses Kriterium alleine bei dieser Auftragsbearbeitung verwendet wird, halten wir dieses Kriterium auch allgemein für sehr problematisch. Diese Informationen werden in den allerwenigsten Studien so explizit ausgewiesen und lassen sich über die berichteten Standardabweichungen nur sehr mangelhaft abschätzen. Wenn das Institut bei der Nutzenbewertung keinem „selection bias“ unterliegen will, müssen demnach auch all jene Studien ausgeschlossen werden, die diese Information nicht explizit in der Publikation ausweisen.

Richtig wäre es u.E. analog 2. b) alle Studien - inkl. Einer „Per-Protocol“-Analyse – in die Bewertung einzubeziehen und separat den Aspekt der Abbruchraten zu bewerten bzw. zu diskutieren. Wir befürworten ausdrücklich die Diskussion der Integrität einer Studie mit in die Bewertung aufzunehmen. Zur Integrität trägt auch maßgeblich bei, ob die per Protokoll definierte Intervention geeignet ist, den besten Nutzen aus der Information von Blutzuckerselbstmessungen zu ziehen. Zudem tragen Maßnahmen zur Motivation der Patienten zu mehr Eigenverantwortung – eine vielfach beschriebene Herausforderung in der Diabetes-Behandlung – therapieunabhängig maßgeblich zum gemessenen Behandlungsergebnis bei.

4. Der Punkt der Informationsbewertung ist in der Nutzenbewertung ein weiterer entscheidender Punkt. Der Berichtsplan bleibt bei der Beschreibung des Vorgehens sehr vage. Im Sinne der Transparenz der Arbeit des Institutes ist aber zu fordern, dass der Prozess der Bewertung des Verzerrungspotenzials nach international anerkannten und validierten Standards verläuft (z.B. auf Basis des Maastricht Amsterdam Scores oder des Scores nach Downs und Black) und dieser Standard auch vorab im Berichtsplan publiziert wird.
5. Generell vermissen wir im Berichtsplan eine Diskussion des Zeitpunktes und der Frequenz der Blutzuckerselbstmessung im Tagesverlauf. Es besteht eine zunehmende Evidenz, dass nicht nur der mittlere HbA1c Wert, sondern auch kurzfristige, postprandiale Glukosespitzen einen unabhängigen Risikofaktor für diabetische Folgeerkrankungen darstellen können<sup>6</sup> und diese postprandialen Spitzen sich nicht notwendigerweise in einem erhöhten HbA1c Wert widerspiegeln<sup>7</sup>. Blutzuckerselbstmessung ist aber potenziell eine Methode, genau diese Spitzen allein auch durch Veränderung der Essgewohnheiten günstig zu beeinflussen.

Gemäß § 35b SGB V ist es Auftrag und Intention des Gesetzgebers, eine hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung bei der Erstellung einer auftragsbezogenen Methodik sicherzustellen. Angesichts der Spezifika der Blutzuckerselbstmessung - sowohl in Hinblick auf Arzneimittel als auch auf diagnostische Verfahren – halten wir es für erforderlich, von der auch im Berichtsplan erwähnten Möglichkeit Gebrauch zu machen, eine mündliche Erörterung durchzuführen.

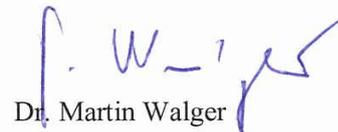
Wir hoffen mit unseren Anregungen zu einer sachgerechten Nutzenbewertung der Blutzucker-selbstmessung beizutragen. Für weitere Informationen oder Nachfragen stehen wir natürlich je-derzeit gerne zur Verfügung. Die „Darlegung potenzieller Interessenskonflikte“ sowie eine Voll-textversion der von uns zitierten Publikationen sind (sofern es nicht Publikationen des IQWiG sind) wunschgemäß als Anlage beigefügt.

Mit freundlichen Grüßen

VERBAND DER DIAGNOSTICA-INDUSTRIE e. V.



Dierk Meyer-Lüerßen  
Geschäftsführer



Dr. Martin Walger

Anlagen (2+3 nicht beigefügt, da IQWiG-Papiere)

- 
- <sup>1</sup> National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. Hier insbesondere Abschnitt 8
  - <sup>2</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennungsunter-suchung auf umschriebene Entwick-lungsstörungen des Sprechens und der Sprache. Berichtsplan S06-01 (Version 1.0). Köln: IQWiG; 2007.
  - <sup>3</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Berichtsplan N05/03-C (Version 1.0). Köln: IQWiG; 2006.
  - <sup>4</sup> Klonff, DC. New Evidence Demonstrates The Self-Monitoring of Blood Glucose Does not Improve Outcomes in Type 2 Diabetes – When The practise is Not Applied Properly. J Diabetes Sci Technol 2008, 2 (3): 342-348
  - <sup>5</sup> Polonsky, WH, Wagner RS. Primary care physicians identify and act on glycaemic abnormalities found in episodic, intensive blood glucose monitoring data from non-insulin treated type 2 diabetics. Diabetologia 2007, 50, Suppl.1, S424, 1024
  - <sup>6</sup> Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. Diabet Med 1998 Mar;15(3):188-93.  
  
Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetologia 2003 Mar;46 Suppl 1:M9-16.  
Gallagher A, Home PD. The effect of improved post-prandial blood glucose control on post-prandial metabolism and markers of vascular risk in people with Type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2005 Mar;67(3):196-203.
  - <sup>7</sup> Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glu-cose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes. Diabet Med 2000 Dec;17(12):835-40.  
Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. Int J Clin Pract Suppl 2002 Jul;(129):5-1.  
Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and gly-cemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. Diabetes Care 2000 Dec;23(12):1830-4.

### **A 1.3 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)**

**Autoren:**

Wahler, Steffen, Dr.

Thole, Henning

Rössel, Antje

**Adresse:**

Henning Thole

VFA

Hansvogteiplatz 13

10117 Berlin

## **Stellungnahme zum Berichtsplan**

### **Urin- und Blutzuckermessung beim Diabetes mellitus Typ 2 – Auftrag A05-08**

#### **Hintergrund des Auftrages**

Die ursprüngliche Beauftragung liegt nunmehr über drei Jahre zurück, die Bearbeitung des Auftrages wurde zwischenzeitlich für 2 Jahre unterbrochen.

Seite 1/4

Auffallend ist – wie schon bei anderen Aufträgen – dass die eigentlichen Berichtsziele seinerzeit **vor** der Erteilung des Auftrages mit dem G-BA konkretisiert wurden. Die entsprechende Konkretisierung wurde aber bislang nicht veröffentlicht.

Es bleibt eine Restfrage, ob der Auftrag tatsächlich eine komplexe Intervention oder einen diagnostischen Test bewerten soll. Dazu müsste man jedoch einen Einblick in die Unterlagen aus der Konkretisierung mit dem G-BA nehmen können.

Da für diesen Auftrag nunmehr ein völlig neuer Berichtsplan erstellt wurde, muss zunächst hinterfragt werden, ob eine weitere inhaltliche Konkretisierung mit dem G-BA stattgefunden hat, und ob der Auftrag neu ausgeschrieben hätte werden müssen, und warum dies ggf. nicht erfolgt ist.

#### **Studientypen und Ein- und Ausschlusskriterien**

Auffällig ist auch in diesem Berichtsplan erneut die dogmatische Fokussierung auf RCTs.

Die Bedeutung der Zuckerselbstmessung ist u.a. in non-RCTs erforscht und adressiert worden, so dass bei der IQWiG-Vorgehensweise, nur RCTs einzubeziehen, die Gefahr einer systematischen Fehlbetrachtung im Raum zu stehen scheint. Dass das Vorgehen des IQWiG hierbei eher willkürlich ist, lässt sich an den Änderungen allein zu diesem Punkt zwischen der V 1.0 und der V 1.1 des Berichtsplans überdeutlich ablesen.

Hieß es zu Beginn noch „...**werden primär RCTs...**“ (BP V 1.0, S. 9), so heißt es jetzt: „...**werden daher ausschließlich RCTs...**“ (BP V 1.1, S. 7).

Ferner fällt auf, dass im Vergleich zu den Einschlusskriterien, die unter „E5“ im Berichtsplan V 1.0 genannt waren, an korrespondierender Stelle in der V 1.1 ausdrücklich diverse non-RCT-Evidenzen

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 20604-0  
Telefax 030 20604-222  
www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin  
Cornelia Yzer

nicht mehr eingeschlossen werden sollen, was zuvor im Berichtsplan der V 1.1 (siehe Abschnitt 4.1.4) gemachte Aussagen zur sozusagen „eventuell doch Berücksichtigung anderer Evidenz“ zumindest fraglich macht, wenn nicht ad absurdum führt.

Inwiefern dies durch den auf S. 7 des Berichtsplans gemachten Hinweis auf epidemiologische Studien kontrolliert werden kann, bleibt zu hinterfragen, da unklar bleibt, ob entsprechende Studien systematisch gesucht und bewertet werden – gemäß den Festlegungen zum Einschluss von Studien können diese nicht wirklich gesucht werden. Die Kriterien im Abschnitt 4.1.4 zu RCTs und anderen Studien widersprechen sich insofern.

Seite 2/4

Aus den Darlegungen des Berichtsplans wird letztlich an keiner Stelle klar, welches Vorgehen das IQWiG für die adäquate Beachtung von Lebensqualitätsdaten in non-RCTs letztlich wirklich wählt. Es steht zu befürchten, dass durch die Fokussierung auf RCTs die Studien, die wichtige Informationen zur Patientenadhärenz enthalten, keine Berücksichtigung finden.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Die Darstellungen zum Vorgehen bei der Bewertung der Studienergebnisse der Studien werfen ebenfalls Fragen auf. Vordringlich ist hier zu klären, ob das vorgelegte Bewertungsvorgehen zu einer systematischen Benachteiligung möglicher eingeschlossener non-RCTs führt, was erheblich zu kritisieren wäre.

Obwohl konform mit den Methoden, die sich das IQWiG selber gegeben hat, muss hinterfragt werden, warum das IQWiG im Gegensatz zum Berichtsplan in der V 1.0 jetzt in der V 1.1 bei den Meta-Analysen bevorzugt auf random-effects-Modellen beharrt. Die möglichen Fehler, die durch diese Anwendung heraufbeschworen werden, wurden bereits in anderen Stellungnahmen diskutiert und gelten – leider – auch hier.

### **Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Aufgrund der Besonderheiten des Berichtsplans, auf nicht-insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker zu fokussieren, ergeben sich auch hier mögliche Probleme.

Es ist wahrscheinlich, dass nicht-insulinpflichtige Patienten im Verlauf aus den Studien, die hier einbezogen werden sollen, herausfallen, da sie im Verlauf der Studie, z.B. bei Diätversagen oder abhängig von der Art der Schulungsintervention in der Studie, insulinpflichtig werden.

Mithin können so hohe Zahlen von „Loss to follow-up-Patienten“ entstehen, die bei der vom IQWiG willkürlich angesetzten 70%-Grenze zum Ausschluss der betroffenen Studien in dieser Bewertung führen können.

„Liberal“, so wie das IQWiG hierzu auf S. 11 des Berichtsplans V 1.1 argumentiert, ist das Vorgehen des IQWiG an dieser Stelle somit keinesfalls zu werten, sondern eher „nicht ganz so liberal“, v.a. in Zusammenhang mit den anderen angesprochenen Punkten.

### **Zusammenfassende Wertung**

Es handelt sich hierbei um die Nutzenbewertung eines komplexen Tests, der definitiv nicht in die Domäne des Bereichs „Arzneimittelbewertung“ des IQWiG, sondern in die des IQWiG-Bereiches „Nichtmedikamentöse Verfahren“ fällt. Es verwundert, dass diese Zuordnung bei der Neuformulierung des Berichtsplans nicht gleich mitkorrigiert wurde.

Seite 3/4

Wichtig ist diese Frage vor dem Hintergrund, dass das methodische Vorgehen des IQWiG in den Verfahren des Referats „Nichtmedikamentöse Verfahren“ deutlich von dem des Ressorts „Arzneimittelbewertung“ abweicht. Die vom IQWiG getroffene Zuordnung der Zuständigkeiten und damit der ansetzenden Methodik könnte so unmittelbar zu einer veränderten Aussage im Bericht führen.

Durch die bislang unterbliebene Veröffentlichung der Gegenstände, die vor Jahren bereits mit dem G-BA zur Konkretisierung des Auftrages geführt hatten, fehlt auch dem Berichtsplan in der Version 1.1 die Basis, um ihn letztlich nachvollziehen zu können.

Völlig unklar ist, wie die jetzt erneute Konkretisierung vonstatten gegangen ist, und was der konkrete Gehalt der den Änderungen zugrunde liegenden Informationen und Entscheidungen ist oder war.

Weiterhin ist völlig offen, ob der Auftrag mit den Änderungen in Teilen oder in Gänze neu vergeben worden ist, womit auch eine erneute Ausschreibung hätte stattfinden müssen.

Hier sind massive Defizite in Bezug auf die Forderungen des GKV-WSG zu sehen.

Aufgrund der vielfältigen Schnittstellen der Thematik sowohl in angrenzende Bereiche der Therapie als auch der Diagnostik und der Schulung und der DMPs sollte dieser Auftrag, da er mit dem vorgelegten Berichtsplan sowieso neu gestartet wurde, einem Scoping zugeführt werden, in dem die relevanten Fragen offen diskutiert werden können. Das dies bislang unterblieben ist, ist ein Umstand, der abgestellt werden sollte.

Letztlich sollte der Berichtsplan daher überarbeitet werden.

Strukturelle Vorschläge für die Durchführung eines Scoping-Verfahrens, das hier zur Anwendung gebracht werden könnten, sind in einem Gutachten, das Trudy Bekkering und Jos Kleijnen im Auftrag des VFA erstellt haben, ausführlich dargelegt.

Eine Preprint-Version dieses Gutachtens kann dem IQWiG gerne zur Verfügung gestellt werden, um die Bewertungen des IQWiG hier endlich deutlich zu verbessern und an internationale Standards anzunähern.

Berlin, 16.09.08

Seite 4/4