

# **Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1**

## **Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag A05-01  
Version 1.0  
Stand: 21.01.2008

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:** Nutzenbewertung von langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-01

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Die vorliegende Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-01. Köln: IQWiG; 2008.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>2</b>
2.1	Allgemeine Anmerkungen zu Stellungnahmen zum Hintergrund .....	2
2.2	Intervention und Vergleichsbehandlung.....	2
2.2.1	Faire Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen.....	2
2.2.2	Nutzenbewertung kürzlich zugelassener Arzneimittel.....	4
2.2.3	Zulassungsstatus der Studienmedikationen.....	4
2.3	Studiendauer.....	5
2.3.1	Parallelgruppenstudien .....	5
2.3.2	Cross-over-Studien.....	5
2.3.3	Patientenberichtete Endpunkte .....	6
2.3.4	Studien an Kindern und Jugendlichen.....	6
2.4	Zielgrößen .....	7
2.4.1	Gemeinsame Betrachtung von HbA1c-Wert und Hypoglykämien.....	7
2.4.2	HbA1c als Surrogatparameter bei Diabetes mellitus Typ 1 .....	8
2.4.3	Erblindung / Visusverschlechterung .....	9
2.4.4	Stationäre Behandlung jeglicher Ursache .....	10
2.4.5	Körpergewicht.....	10
2.5	Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) .....	10
2.5.1	Patientenberichtete Endpunkte (PROs).....	12
2.6	Einbeziehung von Meta-Analysen anderer Arbeitsgruppen in die Nutzenbewertung .....	12
2.7	Sensitivitätsanalysen .....	13
2.7.1	Begründung für Sensitivitätsanalyse bez. der Behandlungsdauer .....	13
2.8	Patientenberichtete Endpunkte und statistische Verfahren .....	13
2.9	Hinweise auf in der Nutzenbewertung zu berücksichtigende Studien .....	15
<b>3</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>19</b>
4.1	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....	19
4.2	Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen .....	23

4.2.1	Deutsche Diabetes Gesellschaft .....	23
4.2.2	Deutscher Diabetiker Bund e. V. (DDB) .....	24
4.2.3	Novo Nordisk Pharma GmbH .....	25
4.2.4	sanofi-aventis Deutschland GmbH .....	26
4.2.5	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) .....	27
<b>4.3</b>	<b>Stellungnahmen von Einzelpersonen.....</b>	<b>28</b>
4.3.1	Herr Professor Dr. med. Peter Bottermann .....	28
4.3.2	Herr Professor Nick Freemantle, PhD.....	29
4.3.3	Frau Dr. Marlies Herbold .....	30
4.3.4	Herr Professor Dr. med. Walter Lehmacher .....	31
4.3.5	Herr Professor Dr. med. Jürgen Sandow .....	32
4.3.6	Herr Professor Dr. Karl Wegscheider .....	33
<b>5</b>	<b>Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>34</b>

## **1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 02.11.2005 wurde der (vorläufige) Berichtsplan „A05-01: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ in der Version 1.0 vom 16.10.2005 veröffentlicht. Zu diesem Berichtsplan und dem Amendment 1 vom 27.06.2007 konnten bis zum 26.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 11 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben.

Unklare Aspekte der Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 30.08.2007 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung findet sich in Kapitel 5 des vorliegenden Dokuments.

Aufgrund der Stellungnahmen kam es zu folgenden Änderungen des Berichtsplans:

- Überarbeitung des Hintergrundes zur umfassenderen Einführung in das Thema
- Die Wahl der Mindeststudiendauer wurde umfassender begründet und um die Mindeststudiendauer für Cross-over-Studien erweitert.
- Ergänzung der Zielgröße „Erblindung“ um Visusverschlechterungen, da auch Vorstufen der Erblindung als patientenrelevant angesehen werden
- Die Zielgröße „unerwünschte Ereignisse“ wurde geändert in „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“. Dies stellt eine Konkretisierung dar, da die in klinischen Studien angegebenen unerwünschten Ereignisse als eine Operationalisierung der patientenrelevanten Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ anzusehen sind.
- Die Zielgröße „Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien“ wurde ersetzt durch „gemeinsame Betrachtung von HbA1c und dem Auftreten von Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien“, da sie unabhängig vom HbA1c-Wert als Maß der Blutzuckersenkung nicht sinnvoll interpretiert werden kann. Andererseits kann der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Komplikationen nur bei gleichzeitiger Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien interpretiert werden.
- Die Zielgrößen „Lebensqualität“ und „Behandlungszufriedenheit“ werden im Berichtsplan Version 2.0 einzeln aufgeführt. Dies dient zur Klarstellung, dass es sich um 2 unterschiedliche Zielgrößen handelt.

## **2 Würdigung der Stellungnahmen**

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

### **2.1 Allgemeine Anmerkungen zu Stellungnahmen zum Hintergrund**

In verschiedenen Stellungnahmen fanden sich Kommentare, die sich auf Formulierungen und Aussagen im Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans bezogen.

Der Text des Hintergrunds stellt lediglich eine Einführung in das Thema dar und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Anregungen der Stellungnehmenden bez. des Hintergrundtextes wurden berücksichtigt, soweit diese zur umfassenderen Einführung in das Thema beitrugen.

### **2.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

#### **2.2.1 Faire Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen**

In einer Stellungnahme wurde die Befürchtung geäußert, dass es durch die Formulierung des Abschnittes 3.2 „Intervention und Vergleichsbehandlung“ des Berichtsplans zu einem Ausschluss von unter Umständen relevanten Studien kommen könnte, bei denen eine Interaktion zwischen kurz- und langwirksamen Insulinen auftritt. Es wurde speziell auf folgenden Satz des Berichtsplanes Bezug genommen: „Die Applikation von Test- und Vergleichsintervention muss subkutan über einen identischen Mechanismus (z. B. mittels multipler subkutaner Injektionen) erfolgen. Auch eine eventuelle zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung muss jeweils in beiden Gruppen über einen identischen Mechanismus appliziert werden.“

Das Ziel der Nutzenbewertung „Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1“ ist zu prüfen, ob langwirksame Insulinanaloga gegenüber einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin einen Zusatznutzen zeigen oder nicht. Bei den zur Beantwortung dieser Fragestellung eingeschlossenen Studien ist es von entscheidender Bedeutung, dass das Studiendesign einen in Bezug auf die Fragestellung fairen Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen zulässt. Würde dies nicht beachtet, könnte das dazu führen, dass der Effekt einer Behandlung über- oder unterschätzt wird und damit das Fazit der Nutzenbewertung auf zur Beantwortung der Fragestellung irrelevanten Ergebnissen basiert.

Ein fairer Vergleich in Bezug auf die vorliegende Fragestellung bedeutet im Idealfall, dass die Patienten in beiden Behandlungsgruppen, allein abgesehen von dem jeweils verwendeten Insulin, gleich behandelt werden. Die Qualität der Insulinbehandlung des Diabetes mellitus Typ 1 kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, die von dem jeweils verwendeten Insulin zunächst unabhängig sind. Dazu gehören insbesondere die Art der Insulintherapie (z.B. konventionelle vs. intensivierte Insulintherapie), der Applikationsmechanismus und die Befähigung zum Selbstmanagement der Erkrankung (Patientenschulung, Blutzuckerselbstmessung etc.). Sind die Kriterien für einen fairen Vergleich in einer nach den sonstigen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst relevanten Studie offensichtlich verletzt, wird diese deshalb aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Dies schließt beispielsweise folgende Vergleiche ein:

- Vergleich verschiedener Anwendungsarten: kurzwirksames Insulinanalogon verabreicht mittels CSII vs. kurzwirksames Humaninsulin verabreicht mit multiplen Injektionen
- Vergleich verschiedener Therapiekonzepte: langwirksames Insulinanalogon in intensivierter Insulintherapie vs. auf Humaninsulin basierendes Verzögerungsinsulin in konventioneller Insulintherapie
- Vergleich eines Insulins in einer individualisierten Therapie, inkl. einer den Bedürfnissen des jeweiligen Patienten angepassten Dosisadaptation der zusätzlichen Blutzucker senkenden Behandlung, mit einem anderen Insulin in einer relativ starren oder nur unzureichend angepassten Dosierung

Ein konkretes Beispiel für einen bez. der Beantwortung der Fragestellung unfairen Vergleich, der zum Ausschluss einer Studie führte, wurde in der wissenschaftlichen Erörterung am 30.08.2007 angesprochen. In der Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1 [1] war die nach Meinung des Stellungnehmenden relevante Studie von Lalli et al. 1999 [2] aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen worden. In dieser Studie war in der Interventionsgruppe (Insulin Aspart) eine Anpassung der Dosierung der zusätzlichen Blutzucker senkenden Behandlung (NPH-Insulin) im Sinne einer Therapieoptimierung vorgesehen, in der Vergleichsgruppe (kurzwirksames Humaninsulin) jedoch nicht oder nicht ausreichend. Damit konnte diese Studie keine für die Beantwortung der Fragestellung (Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin) relevanten Daten liefern.

Bezieht sich der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf andere, ggf. durch das jeweilige Insulin bedingte Aspekte wie z. B. die maximale Applikationsfrequenz, werden solche Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die möglichen Auswirkungen auf die Ergebnisse aber diskutiert und im Fazit der Nutzenbewertung berücksichtigt.

In diesem Zusammenhang wurde von den Stellungnehmenden auch die Befürchtung geäußert, dass oben stehendes Zitat aus dem Berichtsplan dazu führe, dass Studien, in denen ein langwirksames Insulinanalogon in morgendlicher Gabe mit einem langwirksamen

Humaninsulin in abendlicher Gabe verglichen wurde, aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen würden. Eine derartige Schlussfolgerung ist aus dem Berichtsplan nicht ableitbar. Solche Studien werden zunächst in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Relevanz der in solchen Studien erhobenen Ergebnisse wird in Bezug auf die vorliegende Fragestellung allerdings geprüft und diskutiert werden.

## **2.2.2 Nutzenbewertung kürzlich zugelassener Arzneimittel**

In einer Stellungnahme wurde gefordert, dass die erst kürzlich von der EMEA zugelassene Zulassungserweiterung von Insulin Detemir, nämlich die Kombination mit oralen Antidiabetika, aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wird. Dies wurde damit begründet, dass aufgrund des kurzen Zeitraumes nach der Erweiterung des Anwendungsbereiches die Anforderungen an eine Nutzenbewertung nicht erfüllt sein können. Der Zeitpunkt für eine Nutzenbewertung eines Arzneimittels unterliegt jedoch keiner Einschränkung, diese ist theoretisch unmittelbar nach der Zulassung durch die Regulationsbehörden möglich. Die zu einer bestimmten Fragestellung oder Teilfragestellung aufgefundene relevante Evidenz wird in die Nutzenbewertung einbezogen, unabhängig davon, wie lange eine bestimmte Therapie, auch eine Kombinationstherapie, in Deutschland zugelassen und verfügbar ist. Sollte sich zu dieser Teilfragestellung keine oder für eine gesicherte Aussage nicht ausreichende Evidenz finden, wird dies in der sich an den Berichtsplan anschließenden vorläufigen Nutzenbewertung und auch im Abschlussbericht dargestellt und diskutiert werden.

## **2.2.3 Zulassungsstatus der Studienmedikationen**

In einer weiteren Stellungnahme wurde gefordert, die vorhandene Evidenz unabhängig vom Zulassungsstatus der zusätzlichen Blutzucker senkenden Therapie zu bewerten.

Es ist Aufgabe des IQWiG, Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Rahmen der jeweils gültigen Zulassung durchzuführen, damit diese als Entscheidungsgrundlage für den G-BA dienen können. Entsprechend wird der zurzeit gültige Zulassungsstatus der langwirksamen Insulinanaloga als Einschlusskriterium für Studien angewendet. Die Berücksichtigung des detaillierten Zulassungsstatus auf Basis der jeweiligen Fachinformation erfolgt dabei jedoch nur für die Interventions- und Vergleichstherapie, nicht jedoch für etwaige Kombinationspartner (z. B. kurzwirksames Insulin), die in beiden Studiengruppen zur Anwendung kommen. Voraussetzung ist dabei allerdings, dass alle in der Studie angewandten Wirkstoffe (d.h. auch die Kombinationspartner) überhaupt zugelassen sein müssen. Diese Vorgehensweise ist mit der Formulierung in Abschnitt 3.2 „Intervention und Vergleichsbehandlung“ des Berichtsplans 1.0 und des Amendments 1 vereinbar.



## **2.3 Studiendauer**

Zu verschiedenen Aspekten in Bezug auf die Mindeststudiendauer der in die Nutzenbewertung einzuschließenden Studien wurden mehrere Stellungnahmen eingereicht. Diese Aspekte werden im Folgenden diskutiert:

### **2.3.1 Parallelgruppenstudien**

Das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen wurde in verschiedenen Stellungnahmen mit Verweis auf die Empfehlung der EMEA [3] als nicht oder nicht ausreichend begründet angesehen.

In dem zitierten Dokument werden allerdings auch von der EMEA konfirmatorische Studien mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinanaloga gefordert. Es erscheint sinnvoll, die Forderungen für den Nachweis der Wirksamkeit als Mindestanforderung für den Nachweis des Nutzens anzusehen. Das im Berichtsplan gewählte Einschlusskriterium ist somit kongruent zu dieser Empfehlung. Der Einschluss von Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen ist darüber hinaus insbesondere deshalb als klinisch sinnvoll anzusehen, weil eine mindestens 3-monatige Einstellungsphase bei Anwendung eines neuen Insulinpräparats oder eines neuen Therapieprinzips sinnvoll erscheint und damit Studien mit einer Laufzeit unter 6 Monaten keinen ausreichend langen Beobachtungszeitraum für die Phase einer stabilen Einstellung gewährleisten.

### **2.3.2 Cross-over-Studien**

Weiterhin wurde von den Stellungnehmenden die geforderte Mindeststudiendauer von Cross-over-Studien, nämlich mindestens 24 Wochen je Periode, ebenfalls mit Bezug auf die Empfehlung der EMEA [3] als nicht fundiert angesehen.

Die EMEA sieht jedoch kürzere Studien nur für explorative Fragestellungen vor. Diese sind für die vorliegende Fragestellung, nämlich die Untersuchung eines Langzeitnutzens einer Behandlung mit langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin oder einem anderen langwirksamen Insulinanalogon, nicht relevant. Weiterhin rechtfertigt eine Cross-over-Studie per se nicht eine kürzere Studiendauer, da diese allein von der zu untersuchenden Fragestellung und nicht vom Design der Studie abhängt. Der Vorteil einer Cross-over-Studie im Vergleich zu einem Parallelgruppenvergleich liegt lediglich darin, dass die Präzision der Schätzung bei gleicher Patientenzahl höher ist, da jeder Patient als seine eigene Kontrolle fungiert [4]. Deshalb ist in Bezug auf die vorliegende Fragestellung vielmehr jede Periode einer Cross-over-Studie als einzelner Parallelgruppenvergleich zu betrachten. Dadurch lässt sich für die Studiendauer von Cross-over-Studien die gleiche Begründung anführen wie für Studien im Parallelgruppendesign.

### **2.3.3 Patientenberichtete Endpunkte**

In mehreren Stellungnahmen wurde zumindest in Bezug auf patientenberichtete Endpunkte (PROs) der Einschluss von kürzeren Studien mit Verweis auf Empfehlungen der EMEA [5] und der FDA [6] gefordert.

Laut der zitierten FDA-Draft-Guidance (vorläufige Handlungsempfehlung) sind an PROs die gleichen Anforderungen zu stellen wie an andere Endpunkte. Das bezieht sich auch auf die methodischen Aspekte der Studien, in denen sie erhoben werden. Diese Empfehlung sagt, dass die Beobachtungszeit bei einer PRO-Erhebung mindestens so lange bemessen sein sollte wie für andere Endpunkte. Die EMEA empfiehlt in ihrem Reflection Paper (Erläuterungsdokument) Studien von 3 bis 6 Monaten oder einem noch längeren Zeitraum, wohingegen von kürzeren Studien explizit abgeraten wird. Das Einschlusskriterium der Mindeststudiendauer von 24 Wochen auch für patientenberichtete Endpunkte ist somit kongruent zu diesen Empfehlungen. Die Forderung der gleichen Mindestbeobachtungsdauer für PROs wie für die übrigen Endpunkte ist darüber hinaus aus klinischen Gesichtspunkten als sinnvoll anzusehen, da die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder die Patientenzufriedenheit erst dann valide erhoben werden kann, wenn eine stabile Einstellung der Therapie beim Patienten erfolgt ist. Selbstverständlich können PROs auch in Kurzzeitstudien erhoben werden. Ergebnisse solcher Studien sind jedoch für den geplanten Bericht ohne Aussagekraft.

### **2.3.4 Studien an Kindern und Jugendlichen**

In den Stellungnahmen wurde angeführt, dass die im Berichtsplan 1.0 gewählten Ein- und Ausschlusskriterien, auch insbesondere die Studiendauer von mindestens 24 Wochen für Kinder und Jugendliche zu stringent seien und es dadurch zu einem Ausschluss der Mehrzahl der Studien aus der Nutzenbewertung komme.

Eine adäquate Untersuchung des Nutzens von Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen, die eine lebenslange Behandlung bedürfen, ist aus der Sicht des IQWiG jedoch auch oder gerade im Falle der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zu fordern. Auch in dieser Altersgruppe sind daher adäquate Langzeitstudien notwendig. Studien an Kindern und Jugendlichen, die den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtsplans 1.0 entsprechen, sind auch durchgeführt worden. In einer seit Anfang des Jahres 2007 in Kraft getretenen Rechtsvorschrift der Europäischen Union sind diese Anforderungen an adäquate Studien zur Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern ebenfalls formuliert [7]. Die Tatsache, dass diese Rechtsvorschrift erst seit Kurzem in Kraft ist, ändert nichts daran, dass die Forderung grundsätzlich sinnvoll ist.

## **2.4 Zielgrößen**

Mehrere Stellungnehmende nahmen Bezug auf die im Berichtsplan formulierten patientenrelevanten Zielgrößen. Die verschiedenen angesprochenen Aspekte zu den einzelnen Zielgrößen werden nachfolgend diskutiert:

### **2.4.1 Gemeinsame Betrachtung von HbA1c-Wert und Hypoglykämien**

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass der HbA1c-Wert und das Auftreten von Hypoglykämien in einem engen Zusammenhang stünden und eine isolierte Betrachtung dieser beiden Zielgrößen nicht adäquat sei. Vielmehr wurde gefordert, den erreichten Blutzuckerwert bzw. die erreichte Blutzuckersenkung anhand von Regressionsanalysen in Beziehung zur Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien zu setzen. Dazu seien insbesondere Meta-Analysen, die auf individuellen Patientendaten beruhen (IPD-Meta-Analysen), zu berücksichtigen. Diese erlaubten eine Betrachtung der Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert bzw. der erreichten Blutzuckersenkung. Aufgrund des Risikos eines ökologischen Bias solle auf Metaregressionen, die auf aggregierten Daten beruhen, verzichtet werden.

Dass mit sinkendem Blutzuckerwert das Risiko für Hypoglykämien ansteigen kann, ist unbestritten. Dies gilt insbesondere bei der Insulintherapie. Daher wird das IQWiG diese beiden Zielgrößen einer gemeinsamen Betrachtung unterziehen. IPD-Meta-Analysen, bei denen der Effekt auf das Risiko für Hypoglykämien unter Adjustierung für die Blutzuckersenkung evaluiert wird, können für die Nutzenbewertung ergänzend hilfreich sein. Dadurch lässt sich der über die Blutzuckersenkung hinausgehende Effekt der zu evaluierenden Intervention abschätzen. Aus diesem Grund werden nach den Methoden des Berichtsplans 2.0 Meta-Analysen unter Verwendung von individuellen Patientendaten unter bestimmten Voraussetzungen in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für einen Nutznachweis dieser Intervention kann ein aus einer solchen Analyse abgeleiteter, über die Blutzuckersenkung hinausgehender Effekt bez. Hypoglykämien jedoch nicht ausreichen. Falls nämlich der Blutzucker senkende Effekt der Intervention sehr groß ist, kann ein möglicher über die Blutzuckersenkung hinaus gehender positiver Effekt auf das Risiko für Hypoglykämien durch das durch die starke Blutzuckersenkung verursachte höhere Risiko für Hypoglykämien aufgewogen oder sogar dominiert werden. Daher wird das IQWiG für einen Nutznachweis zusätzlich fordern, dass der Effekt der Intervention auch in nicht für die Blutzuckersenkung adjustierten Analysen sichtbar ist.

## **2.4.2 HbA1c als Surrogatparameter bei Diabetes mellitus Typ 1**

### ***HbA1c***

Mehrere Stellungnehmende haben die Aufnahme des HbA1c-Wertes als Surrogatendpunkt für diabetische Folgekomplikationen, mikro- und makrovaskuläre, bei Diabetes mellitus Typ 1 gefordert.

Laut Methodenpapier des IQWiG, Version 2.0, werden Surrogatendpunkte „im Rahmen der Nutzenbewertung in der Regel nicht als Beleg herangezogen, es sei denn, eindeutige Belege aus Interventionsstudien für einen plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts sind vorhanden. Ein gleichgerichteter Zusammenhang bedeutet, dass eine positive oder negative Veränderung des Surrogates mit einer Veränderung des patientenrelevanten Endpunktes konsistent immer in derselben Art und Weise einhergeht.“ [8]. Diese Bedingungen für einen Surrogatendpunkt gelten dabei lediglich spezifisch für eine bestimmte Substanzklasse bei einer bestimmten Indikation, in diesem Fall für Insuline bei Diabetes mellitus Typ 1.

Der HbA1c-Wert stellt für Insuline bei Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf makrovaskuläre Folgekomplikationen keinen validen Surrogatendpunkt dar. Die von den Stellungnehmenden eingereichte Literatur konnte dies nicht widerlegen. Auch die von den Stellungnehmenden zitierte systematische Übersicht von Stettler et al. 2006 [9] kann nicht als Beleg für die Validität des HbA1c-Wertes für makrovaskuläre Komplikationen gesehen werden. Der aus der Meta-Analyse resultierende gepoolte Effektschätzer zeigt zwar ein niedrigeres Risiko für makrovaskuläre Komplikationen, aber die Ergebnisse der einzelnen in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien deuten nicht in dieselbe Richtung. Es zeigt sich also kein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen HbA1c und dem Auftreten von makrovaskulären Folgekomplikationen. Ein weiteres Problem in der zitierten Arbeit ist, dass viele verschiedene Arten von Blutzucker senkender Therapie zusammengefasst wurden. Diese Ansicht ist auch konsistent mit Angaben der europäischen Arzneimittelagentur EMA, die den HbA1c-Wert ebenfalls nicht als validen Surrogatendpunkt in Bezug auf makrovaskuläre Folgekomplikationen sieht und harte klinische Endpunkte (i. e. Morbidität und Mortalität) fordert [3].

Es gibt jedoch starke Evidenz dafür, dass der HbA1c-Wert als valides Surrogat für mikrovaskuläre Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 1 angesehen werden kann [10]. Aus diesem Grund wird der HbA1c-Wert als valides Surrogat für mikrovaskuläre Komplikationen angesehen und auch in dieser Form in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Um diesem Umstand gerecht zu werden und vor allem zur Klarstellung eines in der wissenschaftlichen Erörterung aufgetretenen Verständnisproblems, wird im Berichtsplan Version 2.0 die entsprechende Zielgröße umformuliert. Dennoch ist die alleinige Betrachtung

des HbA1c unzureichend, da es, von der Blutzuckersenkung abgesehen, weitere Effekte der zu untersuchenden Arzneimittel geben kann, die vom HbA1c nicht erfasst werden.

#### ***Weitere Parameter der Blutzucker senkenden Wirksamkeit***

Es wurde in mehreren Stellungnahmen die Aufnahme der Parameter „Nüchternblutzucker“ und „postprandialer Blutzucker“ als eigenständige Zielgrößen aufgrund ihrer Bedeutung im Rahmen der glykämischen Behandlungsziele in den Berichtsplan gefordert.

Die genannten Blutzuckerparameter stellen per se keine patientenrelevanten Endpunkte dar. Es liegen auch keine Belege dafür vor, dass sie einen validen Surrogatendpunkt (z. B. für mikro- und / oder makrovaskuläre Folgekomplikationen) darstellen. In der von den Stellungnehmenden eingereichten Arbeit von Monnier et al. [11] zum Beleg der Bedeutung der genannten Blutzuckerparameter in der Diabetestherapie wurde 290 insulin- und akarbosenaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein standardisiertes Frühstück und Mittagessen gegeben und zu 4 verschiedenen Zeitpunkten eines Tages der Blutzucker bestimmt. Anhand der bestimmten Werte wurde der relative Beitrag der Erhöhung des jeweiligen Blutzuckerparameters an der gesamten Hyperglykämie über den Tag berechnet, relativ zum HbA1c-Wert. Diese Arbeit erfüllt jedoch nicht die Bedingungen an Studien zur Validierung eines Surrogatendpunktes und kann somit auch nicht als Beleg für die Bedeutung der Blutzuckerparameter angesehen werden.

Aufgrund der nicht vorhandenen Evidenz sowohl bez. der Validität der Blutzuckerparameter „Nüchternblutzucker“ und „postprandialer Blutzucker“ als Surrogatendpunkte als auch bez. der Bedeutung dieser Parameter als patientenrelevante Endpunkte kommt es in diesem Punkt nicht zu einer Änderung des Berichtsplans.

#### **2.4.3 Erblindung / Visusverschlechterung**

In einer Stellungnahme wurde die Erweiterung der Zielgröße „Erblindung“ um Veränderungen des Augenbefundes (Veränderungen des Visus oder des Augenhintergrundes) gefordert.

Ischämische und proliferative Erkrankungen des Augenhintergrundes einschließlich der Makula und die klassische diabetische Retinopathie stellen eine häufige Erblindungsursache in Verbindung mit Diabetes mellitus dar [12]. Zudem wurde im Rahmen der Zulassung des langwirksamen Insulinanalogons Insulin Glargin [13] aufgrund unklarer Ergebnisse in einer Studie von der FDA empfohlen, eine auf die Parameter der Augenhintergrundveränderungen ausgerichtete Studie durchzuführen. Es erscheint daher sinnvoll, diese Vorstufen der Erblindung einer gesonderten Betrachtung zu unterziehen. Eine Erweiterung der Zielgröße um Veränderungen des Augenhintergrundes wurde deshalb in den Berichtsplan 2.0 aufgenommen.

#### **2.4.4 Stationäre Behandlung jeglicher Ursache**

In einer Stellungnahme wurde die Zielgröße „stationäre Behandlung jeglicher Ursache“ als von fraglicher Relevanz erachtet, da die Ursachen für eine stationäre Aufnahme häufig nicht in Zusammenhang mit der Erkrankung Diabetes mellitus stehen.

Die Beibehaltung der Zielgröße wird dennoch als sinnvoll angesehen, weil man in dem Fall unter Umständen Gefahr laufe, wichtige Hinweise zu übersehen. So können unerwünschte Ereignisse auch zu stationären Behandlungen aus anderen Gründen als Diabetes mellitus führen. Diese sind dennoch für die Nutzenbewertung relevant. Eine Einschränkung auf Diagnosen aus dem Bereich Diabetes mellitus ist deshalb nicht zu rechtfertigen.

#### **2.4.5 Körpergewicht**

Die Aufnahme der eigenständigen Zielgröße „Körpergewicht“ wurde in einer Stellungnahme gefordert mit Hinblick auf das adipositasassoziierte Morbiditätsrisiko und den Umstand, dass es unter Einleitung bzw. Intensivierung einer Insulintherapie im Allgemeinen zu einer Gewichtszunahme kommt [14].

Demzufolge ist eine Gewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis einer Insulintherapie zu sehen und wird im Rahmen der Bewertung sonstiger unerwünschter Ereignisse in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Es ist jedoch zu beachten, dass es beim Diabetes mellitus Typ 1 nach Einleitung einer Insulintherapie auch eine durchaus erwünschte Gewichtszunahme gibt [15], die zu einem großen Teil als ein Wiedererreichen des vor der Therapie infolge ungenügender Blutzuckereinstellung verlorenen Gewichts einzuschätzen ist {Larger, 2005 8 /id}. Bei der Bewertung der Ergebnisse aus den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien bez. der Gewichtsentwicklung wird daher, wenn möglich, der Anteil der unerwünschten Gewichtszunahme an der gesamten Gewichtsentwicklung ermittelt und beurteilt werden.

### **2.5 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)**

#### ***Einschluss von anderen Studientypen als RCTs***

In mehreren Stellungnahmen wurde der ausschließliche Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien in die Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga kritisch hinterfragt. Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Durch die Randomisierung soll eine Gleichverteilung unbekannter Confounder auf die Interventionsgruppe(n) sowie die Kontrollgruppe(n) sichergestellt werden, so dass, sofern in diesen Studien Unterschiede zwischen 2 Therapieoptionen beobachtet werden, diese auf die entsprechende Intervention zurückgeführt werden können.

Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in verschiedenen Evidenzhierarchien wider, in denen i. d. R. RCTs bzw. systematische Übersichten von RCTs für die Bewertung einer medizinischen Intervention mit dem höchsten Evidenzgrad versehen werden. Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es keinen internationalen Standard.

Als internationaler Standard kann aber angesehen werden, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird. In einer Übersicht über Kriterien, die in für das NICE-Institut erstellten HTA-Berichten angewandt wurden, zeigt sich dies deutlich [17]. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ausschließlich RCTs berücksichtigt, in besonderen Situationen (z. B. Third-Line-Therapie bei refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom) wurden auch andere Studienarten einbezogen. Die ausschließliche Einbeziehung von RCTs beschränkte sich dabei nicht nur auf „Effektivitätseindpunkte“, sondern galt auch für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit und sonstiger Aspekte des Patientennutzens [17].

Jedoch werden in den HTA-Berichten zur Nutzenbewertung des Insulins Glargin der britischen Institution NICE [18] sowie der kanadischen Institution CCOHTA (jetzt CADTH) [19] ausschließlich RCTs für die Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Eingeschränkte Übertragbarkeit von RCTs***

In einigen Stellungnahmen wurde angeführt, dass randomisierte kontrollierte Studien nur eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungsalltag gewährleisten. Aus diesen Gründen sei auch die Einbeziehung von nicht randomisierten Studien notwendig.

Diese Auffassung wird nicht geteilt.

Es ist zwar richtig, dass das Design eines RCTs so angelegt sein kann, dass das Patientenkollektiv hoch selektiv und damit eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der Patienten mit Diabetes mellitus im Versorgungsalltag infrage zu stellen ist. Dies gilt jedoch in gleichem Ausmaß für nicht randomisierte Studien, da die externe Validität insbesondere von den Ein- / Ausschlusskriterien, den Studiensettings etc. abhängig ist, nicht jedoch zwingend davon, ob eine Randomisierung vorgenommen wurde oder nicht. Es sind jedoch auch RCTs denkbar, die das Patientenkollektiv so wählen, dass die im Allgemeinen vorhandenen Begleitmorbiditäten berücksichtigt werden. Das Design eines RCTs verlangt zunächst einmal nur eine randomisierte Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsoptionen sowie das Vorhandensein einer Kontrollgruppe. Durch diese beiden Maßnahmen wird die interne Validität der Studie sichergestellt. Zu trennen von diesen beiden Designcharakteristika ist die Selektion bestimmter Patientengruppen, die Vorgabe strikt definierter Behandlungen oder die engmaschige Nachverfolgung von Patienten. Der Verlauf der Studien kann einen „beobachteten Behandlungsalltag“ darstellen, in dem weder über den Behandlungsalltag hinausgehende Anforderungen an den Patienten gestellt noch definierte

Studienvisiten vorgegeben werden. RCTs, die den Behandlungsalltag abbilden, werden auch international als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ diskutiert [20-24].

### **2.5.1 Patientenberichtete Endpunkte (PROs)**

In einigen Stellungnahmen wurde nahegelegt, für die Erhebung von sogenannten patientenberichteten Endpunkten (PROs) auch andere Studientypen zu verwenden. Dies könne Zielgrößen wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Patientenzufriedenheit oder Zielgrößen, die durch die Verwendung von Symptomskalen erfasst werden, betreffen. Die Stellungnehmenden verweisen dabei auf die Draft-Guidance der FDA (vorläufige Handlungsempfehlung) für die Industrie bez. PROs [6]. Diese wiederum verweist jedoch klar darauf, dass für PROs die gleichen Prinzipien bez. des Studiendesigns gelten wie für andere Zielgrößen auch. Eine Ausnahme macht die FDA bez. der Entwicklung von medizinischen Geräten, bei der eine Verblindung nicht möglich sein könnte, sowie bei Untersuchungen, die keine sinnvolle Kontrollgruppe ermöglichen. Keine dieser geschilderten Ausnahmen liegt im vorliegenden Falle vor.

Zusammenfassend ergibt sich bez. der ausschließlichen Einbeziehung randomisierter kontrollierter Studien kein Änderungsbedarf.

### **2.6 Einbeziehung von Meta-Analysen anderer Arbeitsgruppen in die Nutzenbewertung**

In einigen der Stellungnahmen wurde bemängelt, dass publizierte systematische Übersichten und / oder Meta-Analysen nicht in die Nutzenbewertung einfließen. Zum einen stellten solche Analysen die höchste Form der Evidenz dar und seien damit häufig höher zu bewerten als die Ergebnisse von Einzelstudien, auf die sich die Bewertung des IQWiG stütze. Sollten solche Analysen nicht einbezogen werden, so negiere das IQWiG systematisch die beste Evidenz. Zum anderen sei eine besondere Form von Meta-Analysen, nämlich Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten (anstatt auf Basis bereits aggregierter Daten), als „Goldstandard“ anzusehen [25].

Den Nutzenbewertungen des IQWiG liegt, dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin folgend, eine fragestellungsbezogene systematische Recherche nach relevanten Primärstudien zugrunde. Sofern sinnvoll und möglich, werden die Ergebnisse der identifizierten Einzelstudien mittels einer Meta-Analyse zusammenfassend bewertet. Dies ist auch für den vorliegenden Bericht so vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2 des Berichtsplans). Insofern kann der Kritik, das IQWiG negiere systematisch die höchstmögliche Evidenz, zunächst nicht gefolgt werden.

Das IQWiG hat allerdings in der Regel lediglich Zugriff auf aggregierte Daten der Primärstudien auf Basis der jeweiligen Publikation oder des zur Verfügung gestellten



Studienberichts. Es gibt Situationen, in denen Meta-Analysen, die auf Basis der individuellen Patientendaten der relevanten Studien durchgeführt werden, eine höhere Aussagekraft haben, nämlich dann, wenn neben dem alleinigen Interventionseffekt die Evaluation weiterer Faktoren, die den Interventionseffekt möglicherweise beeinflussen (Interaktion zwischen Interventionseffekt und Kovariablen), von Interesse ist. Hier liefern diese Meta-Analysen im Vergleich zu auf aggregierten Daten beruhenden Metaregressionen im Allgemeinen eine höhere Ergebnissicherheit, d. h. präzisere und unverzerrtere (ökologischer Bias) Ergebnisse [26]. Solche Analysen können daher im Einzelfall zu genaueren Schlussfolgerungen führen, insbesondere bei Vorliegen heterogener Ergebnisse, die möglicherweise auf unterschiedliche Ausprägungen von Patientenmerkmalen zurückgeführt werden können. Von einer erhöhten Validität von Meta-Analysen basierend auf individuellen Patientendaten kann man allerdings nur dann ausgehen, wenn solche Analysen auch tatsächlich auf die Fragestellung der IQWiG-Nutzenbewertung ausgerichtet sind und zudem eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen. Für die Beurteilung der Ergebnissicherheit solcher Analysen ist eine maximale Transparenz Grundvoraussetzung. Dies bezieht sich sowohl auf die Planung als auch die Durchführung der Analysen. Diesbezüglich wesentliche, für die Durchführung von Meta-Analysen allgemeingültige Aspekte sind z. B. in einem Dokument der Europäischen Zulassungsbehörde EMA beschrieben [27].

Für den vorliegenden Bericht wird das IQWiG publizierte Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten einbeziehen, sofern sie (Unter-)Fragestellungen des Berichts, die durch Meta-Analysen auf Basis aggregierter Daten nicht ausreichend sicher beantwortet werden können, adressieren und von einer hohen Ergebnissicherheit der jeweiligen Analyse ausgegangen werden kann. Eine entsprechende Formulierung wurde in den Berichtsplan 2.0 im Abschnitt „Meta-Analysen“ aufgenommen.

## **2.7 Sensitivitätsanalysen**

### **2.7.1 Begründung für Sensitivitätsanalyse bez. der Behandlungsdauer**

Mehrere Stellungnehmende hatten auf die fehlende Begründung für die zusätzlich eingeführte Sensitivitätsanalyse bez. der Behandlungsdauer hingewiesen. Im Projekt A05-02 zu kurzwirksamen Insulinanaloga hatte sich gezeigt, dass die HbA1c-Werte in den Einjahresstudien z. B. zu Insulin Lispro nach 6 Monaten sinken, sich jedoch nach zwölf Monaten wieder weitgehend an das Ausgangsniveau angleichen. Der zeitliche Verlauf der Behandlung, erfasst durch die Behandlungsdauer, ist somit ein wichtiger Faktor, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Aus diesem Grund wurde die Behandlungsdauer als zusätzliche Sensitivitätsanalyse in das Amendment zum Berichtsplan 1.0 aufgenommen.

## **2.8 Patientenberichtete Endpunkte und statistische Verfahren**

In einer Stellungnahme wurde angeführt, dass spezielle Messeigenschaften bei patientenberichteten Endpunkten (PRO) andere statistische Verfahren sowie einen anderen

Umgang mit fehlenden Werten erforderten. Dabei wurde auf die Draft-Guidance der FDA (vorläufige Handlungsempfehlung) für die Industrie zu PROs [6] sowie auf die Publikation von Revicki 2007 verwiesen [28].

### ***Spezielle statistische Verfahren für die Analyse von Patientenberichteten Endpunkten***

Dass bei patientenberichteten Endpunkten spezielle statistische Verfahren anzuwenden sind, lässt sich weder der Draft-Guidance der FDA [6] noch der Publikation von Revicki 2007 entnehmen. Im Gegenteil weist die FDA in der Draft-Guidance ausdrücklich darauf hin, dass sich die Überlegungen zum Studiendesign und zur Studienanalyse für Studien mit patientenberichteten Endpunkten als Zielgröße nicht von Studien mit anderen Zielgrößen unterscheiden. Revicki 2007 bezieht sich auf diesen Entwurf der FDA-Leitlinie. Ein Hinweis auf die Verwendung von speziellen statistischen Verfahren für die Analyse von patientenberichteten Endpunkten findet sich nicht.

### ***Umgang mit fehlenden Werten bei Patient-reported outcomes***

Bei der Erhebung von patientenberichteten Endpunkten, die mit Testsystemen erfasst werden, ergeben sich Besonderheiten bez. der Möglichkeit fehlender Werte. Als Testsystem versteht man Tests, die mehr als einen Punktwert ergeben. Fehlen einzelne Punktwerte, so kann dies zur Folge haben, dass darauf basierende Gesamtpunktwerte nicht mehr berechnet werden können. Fehlende Werte können somit auftreten durch das Fehlen einzelner Items von Domänen, das Fehlen von ganzen Domänen oder das Fehlen von Summenscores des gesamten Testsystems. Die Ursache für diese Art von fehlenden Werten kann sehr unterschiedlich sein.

Auf die Problematik des Umgangs mit fehlenden Werten in Primärstudien weist der Entwurf der FDA-Leitlinie für die Industrie bez. PRO-Daten hin. Da es eine Vielzahl von Methoden gibt, mit fehlenden Werten zu verfahren, fordert die FDA, dass der Umgang mit fehlenden Werten im Protokoll der Primärstudien spezifiziert wird. Die Leitlinie der FDA bezieht sich hierbei nicht auf Protokolle zu systematischen Übersichtsarbeiten. Protokolle von systematischen Übersichtsarbeiten legen den Umgang mit den aus den Primärstudien vorhandenen Daten fest. Dabei ergibt sich die Schwierigkeit, dass zum Zeitpunkt der Protokollentwicklung unklar ist, welche Datengrundlage aus den Primärstudien zur Verfügung steht. Eine a priori festzulegende Bewertung der in den jeweiligen Primärstudien vorgenommenen Methodik ist wegen der Vielfältigkeit der Daten und der Kontexte nicht möglich. Die Bewertung des Umgangs mit fehlenden Werten muss deswegen endpunkt- und kontextbezogen zum Zeitpunkt der Bewertung der Primärstudien vorgenommen werden. Insbesondere muss in Einzelstudien bewertet werden, ob und inwieweit durch das jeweils verwendete statistische Verfahren ein hohes Verzerrungspotenzial mit nachfolgend hoher Ergebnisunsicherheit ergibt. Eine solche Bewertung wird im Rahmen der Qualitätsbewertung der Studien durchgeführt. Dies trifft für alle Zielgrößen zu und kann nicht als eine Besonderheit für PRO-Daten angesehen werden.

## **2.9 Hinweise auf in der Nutzenbewertung zu berücksichtigende Studien**

In verschiedenen Stellungnahmen wurden bereits veröffentlichte Studien angegeben mit dem Hinweis auf ihre mögliche Relevanz für die Nutzenbewertung. Die angegebene Literatur, wird, sofern sie nicht bereits über die bibliographische Literaturrecherche aufgefunden und eingeschlossen wurde, anhand der Ein- / Ausschlusskriterien des Berichtsplanes auf ihre Relevanz geprüft und gegebenenfalls eingeschlossen. Auf bislang unpublizierte Studien wurde in den Stellungnahmen nicht verwiesen.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht A05-02. Köln: IQWiG; 2007.
2. Lalli C, Ciofetta M, Del SP, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22(3): 468-477.
3. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [Online-Text]. 2002 [Zugriff am: 22.6.2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
4. Senn S. Cross-over Trials in Clinical Research John Wiley & Sons; 2002.
5. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP). Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products [Online-Text]. 2005 [Zugriff am: 7.12.2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf>.
6. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Draft-Guidance [Online-Text]. 2006 [Zugriff am: 7.12.2007]. Gelesen unter: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5460dft.pdf>.
7. Europäisches P, Rat der EU. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. *Amtsblatt der Europäischen Union* 2006; 49(L378): 1-19.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden. Version 2.0. Köln: IQWiG; 2006.
9. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152(1): 27-38.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
11. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26(3): 881-885.

12. Shotliff K, Duncan G. Diabetes and the Eye. In: Shaw KM, Cummings MH (Ed). Diabetes Chronic Complications. Chichester: John Wiley & Sons; 2005.
13. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-081: Lantus; correspondence Part 2 [Online-Text]. 2000 [Zugriff am: 11.6.2007]. Gelesen unter:  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081\\_Lantus\\_corres\\_P2.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_corres_P2.pdf).
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2001; 24(10): 1711-1721.
15. Mühlhauser I, Spraul M., Berger M. Insulinsubstitutionstherapie inkl. Insulinpumpentherapie. In: Berger M. (Ed). Diabetes mellitus. München: Urban & Fischer; 2000.
16. Larger E, Larger E. Weight gain and insulin treatment. Diabetes Metab 2005; 31(4 Pt 2): 4S51-4S56.
17. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. Health Technol Assess 2003; 7(34)(iii, ix-x): 1-51.
18. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. Health Technol Assess 2004; 8(45): 1-72.
19. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Insulin glargine for type 2 diabetes. Canada: Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2004. (URL: <http://www.ccohta.ca/>)
20. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, Gerber RA, Hobbs FD, Martinez L et al. Real-world trials to answer real-world questions. Pharmacoeconomics 2005; 23(8): 747-754.
21. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. JAMA 2003; 290(12): 1624-1632.
22. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. BMC Med Res Methodol 2003; 3: 28
23. March JS, Silva SG, Compton S, Shapiro M, Califf R, Krishnan R. The case for practical clinical trials in psychiatry. Am J Psychiatry 2005; 162(5): 836-846.
24. Fransen GA, van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Muris JW, Laheij RJ, Numans ME et al. Pragmatic trials in primary care. Methodological challenges and solutions demonstrated by the DIAMOND-study. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 16

25. Sutton AJ, Higgins JP. Recent developments in meta-analysis. Stat Med 2007; 27(5): 625-650.
26. Simmonds MC, Higgins JP. Covariate heterogeneity in meta-analysis: criteria for deciding between meta-regression and individual patient data. Stat Med 2007; 26(15): 2982-2999.
27. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on validity and interpretation of meta-analyses, and one pivotal study [Online-Text]. 2000 [Zugriff am: 7.12.2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/233099den.pdf>.
28. Revicki DA. FDA draft guidance and health-outcomes research. Lancet 2007; 369(9561): 540-542.

## 4 Dokumentation der Stellungnahmen

### 4.1 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 <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Herr Prof. Dr. Danne	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Herr Prof. Dr. Fritsche	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Herr Prof. Dr. Matthaei	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutscher Diabetiker Bund (DDB)	Frau Buchholz	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutscher Diabetiker Bund (DDB)	Herr Wölfert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutscher Diabetiker Bund (DDB)	Prof. Dr. Lilienfeld-Toal	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk	Herr Dr. El-Haschimi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Novo Nordisk	Herr Dr. Grundner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Novo Nordisk	Herr Dr. Schnorrfel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
sanofi-aventis	Frau Dr. Gonschior	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
sanofi-aventis	Herr Dr. Hessel	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
sanofi-aventis	Herr Dr. Knollmeyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
VFA	Herr Dr. Wahler	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VFA	Herr Thole	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

### Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Herr Prof. Dr. Bottermann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Freemantle, PhD	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Herbold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Lehmacher	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Sandow	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Wegscheider	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	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.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

## **4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen**

### **4.2.1 Deutsche Diabetes Gesellschaft**

#### **Autoren:**

Professor Dr. med. Andreas Fritsche  
Medizinische Universitätsklinik Tübingen  
Otfried Müller Straße 10  
72076 Tübingen

Professor Dr. med. Thomas Danne  
Kinderkrankenhaus auf der Bult  
J Kosczak Allee 12  
30173 Hannover

# **Stellungnahme zum Berichtsplan und zum Amendment 1 zum Berichtsplan „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ1“ (A05-01)**

## **Deutsche Diabetes Gesellschaft, Ausschuss Pharmakotherapie des Diabetes**

Die im Folgenden aufgeführten Punkte betreffen sowohl die Berichtspläne und Amendments für langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ1 als auch Diabetes mellitus Typ 2.

### **1.) Hypoglykämien**

In beiden Berichtsplänen wird als Ziel die Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vorgegeben.

- Es werden im Kapitel „Zielgrößen“ die „Hypoglykämien“ und der „HbA1c“ getrennt aufgeführt. Beide Größen stehen in engem Zusammenhang. Ein niedriger HbA1c-Wert führt zu einer erhöhten Rate von Hypoglykämien (1-4). Man kann die patientenrelevanten Zielgrößen „HbA1c“ und „Hypoglykämierate“ also nicht getrennt voneinander betrachten. Sie müssen bei dieser gegenseitigen Abhängigkeit zusammen evaluiert werden und die gegenseitigen Abhängigkeiten berücksichtigt werden. So kann beispielsweise ein geringer (auch nicht signifikanter) Rückgang des HbA1c-Wertes bei gleichzeitigem geringem (auch nicht signifikantem) Rückgang der Hypoglykämierate einen patientenrelevanten Vorteil erbringen. Da der Zusammenhang von HbA1c-Wert und Hypoglykämiehäufigkeit durch eine Hyperbel beschrieben wird (4), ist der Effekt von HbA1c und Hypoglykämiehäufigkeit als Produkt zu berechnen und nicht als bloße Summe. Daraus ergibt sich, dass kleine Verbesserungen gleichzeitig in HbA1c und

Hypoglykämiehäufigkeit einen großen Vorteil für den Patienten in der Gesamtbetrachtung ergeben.

- Das Abheben auf „Rate schwerer Hypoglykämien“ als besonders wichtiges Kriterium beinhaltet, dass die sogenannten leichten Hypoglykämien als weniger wichtig erachtet werden. Leichte Hypoglykämien führen zu starker Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Leistungsfähigkeit (relevant zum Beispiel am Arbeitsplatz) und der Lebensqualität von Typ 1 und Typ 2 Diabetespatienten und sind an sich ein wichtiges Kriterium.

## 2.) Studiendauer

Es werden Studien von weniger als 24 Wochen Dauer nicht eingeschlossen. Der Grund hierfür ist nicht ausreichend dargelegt. Diese Begrenzung erscheint willkürlich. Natürlich ist eine Studiendauer von mehr als einem halben Jahr wünschenswert, solche Studien können eine höhere Aussagekraft haben. Kürzere Studien jedoch von der Bewertung ganz auszuschließen ist dadurch nicht gerechtfertigt. Wissenschaftliche Evidenz hierzu existiert nicht.

## 3) Amendments: Spezifizierung der Definition der Vergleichsbehandlung

Es wird in den Amendments gefordert: „Die Applikation von Test- und Vergleichsintervention muss subkutan über einen identischen Mechanismus (z.B. mittels multipler subkutaner Injektionen) erfolgen.“

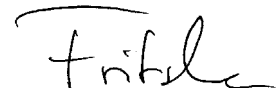
Die Titration von kurz- und langwirksamen Insulinen kann nicht unabhängig voneinander erfolgen. Die oben aufgeführte Forderung aus den Amendments führt gegebenenfalls zum Ausschluss von Studien, bei denen in unterschiedlichen Therapiearmen eine Interaktion zwischen kurz- und langwirksamen Insulin auftritt. Außerdem könnte aus der oben genannten Forderung aus dem Amendment folgen, dass ein Vergleich von morgens gespritztem Insulinanalog und abends gespritzten langwirkendem Humaninsulin ausgeschlossen wird. Dies würde einer gewissenhaften Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloge nicht gerecht werden und muss vermieden werden.

#### 4.) Formale Punkte

- In beiden Amendments zu den Berichtsplänen wird nicht eindeutig klar, warum sie erstellt worden sind. Welches sind die Gründe, die zu den Abänderungen führten?
- Es wird nicht begründet, warum keine Gesamtschau der langwirksamen Insulinanaloga durchgeführt wird. Sicherlich sind Typ 1- und Typ 2- Diabetes mellitus unterschiedliche Krankheiten, die therapeutische Besonderheiten haben. Die vollkommen getrennte Bewertung verhindert jedoch eine Zusammenschau und reduziert künstlich die Studienzahl, die für ein Gesamturteil berücksichtigt wird.
- Es werden nur RCTs berücksichtigt. Sie haben im Rahmen der „Evidence Based Medicine“ die höchste Aussagekraft. Dies schließt eine Einbeziehung anderer hochwertiger Studienarten jedoch nicht aus.



Prof. Dr. med. Thomas Danne  
Fritsche



Prof. Dr. med. Andreas

Für den Ausschuss Pharmakotherapie des Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

Ein autorisierter Vertreter der DDG steht Ihnen für die Anhörung zur Verfügung.

#### Literatur:

(1) Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB.  
Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem.  
Diabetes Metab Res Rev. 2004;20 Suppl 2:S32-42.

(2) Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M.

Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes.  
Ann Intern Med. 2001;134:729-36.

(3) Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P, Gerich J.  
Hypoglycemia unawareness in IDDM.  
Diabetes Care. 1994;17:1397-403.

(4) DCCT Research Group:  
The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial .  
N Engl J Med. 1993;329:977–986

#### **4.2.2 Deutscher Diabetiker Bund e. V. (DDB)**

**Autoren:**

Herr Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert

Frau Dr. Gabriele Buchholz

Herr Dr. Hermann von Lilienfeld-Toal

**Adresse:**

Deutscher Diabetiker Bund e. V.

Goethestr. 27

34119 Kassel





# DEUTSCHER DIABETIKER BUND

*Der Bundesvorstand*

**IQWiG**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Dillenburger Straße 27  
51105 Köln

**EINGEGANGEN 27. Juli 2007**

26.07.2007  
Wö/Bu/koe

## **Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes zu langwirksame Insulin Analoga**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Nach dem GKV-WSG muss die Bewertung durch das IQWiG neu vorgenommen werden, einschließlich Anhörung der Betroffenen. Auf die Anhörung der Betroffenen legt das GKV-WSG besonderen Wert. Wir erwarten daher eine Anhörung zu dem Thema, an dem der Deutsche Diabetiker Bund so teilnehmen kann, dass er seine Bedenken vorstellen kann. Wir fordern auch eine ausreichende Zeitvorgabe sowie ausreichende Information über Termine, die eine adäquate Vorbereitung ermöglichen.

Im GKV-WSG ist dem IQWiG vorgeschrieben worden, die international anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin anzuwenden. Hierzu gehört, dass eine Änderung eines Untersuchungsplanes, hier eines Berichtsplanes sorgfältig und sinnvoll begründet werden muss. Dieses ist für das Amendment für den Berichtsplan der langwirksamen Insulinanaloga nicht erfolgt. Wir fordern das IQWiG auf, entsprechend der Gesetzeslage die Regeln der evidenzbasierten Medizin einzuhalten.

Es ist eindeutig, dass entsprechend dem GKV-WSG eine Bewertung von Nutzen und Kosten erfolgen muss. Die Auffassung, es stünden hierfür keine Methoden zur Verfügung, ist falsch, da solche Methoden für Kosten-Nutzen-Analyse seit vielen Jahren in der internationalen Literatur entwickelt wurden (siehe Einzelheiten zum Beispiel bei Prof. Dr. Graf von der Schulenburg). Im Übrigen ist der Nutzen und auch der Kosteneffekt der zur Diskussion stehenden langwirksamen Insulinanaloga evident. Es ist eine vorgespiegelte Diskussion, die nur Fachfremde beeindrucken kann, zu behaupten, dass eine solche Kosten-Nutzen-Analyse unmöglich sei.

Deutscher Diabetiker Bund e.V.

Vorstand: Bundesvorsitzender: Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert

Stellv. Bundesvorsitzende: Gabriele Buchholz · Dr. med. Hermann Finck

Bundesschatzmeister: Martin Lange · Bundesjugendreferentin: Andrea Witt

Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71

E-Mail: [info@diabetikerbund.de](mailto:info@diabetikerbund.de) · Internet: [www.diabetikerbund.de](http://www.diabetikerbund.de)

Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

# DEUTSCHER DIABETIKER BUND

*Der Bundesvorstand*

Wir betrachten mit großer Sorge das unübliche Vorgehen des IQWiG, was die Problematik der Studiendauer betrifft. Es liegt auf der Hand, dass mit diesem Instrument Studien, die nicht da von IQWiG erwartete (und wir als Betroffenenverband dürfen polemisch hinzufügen, scheinbar auch erwünschte) Ergebnis haben, sozusagen pseudoobjektiv aus dem Katalog der berücksichtigten Studien eliminiert werden. Wir möchten als Beispiel an dieser Stelle noch einmal auf die in den früheren Diskussionen über kurzwirksame Insulinanaloga angeführte Tatsache hinweisen, dass Pharma Studien an Kindern und Jugendlichen stets so kurz wie möglich gehalten werden. Jetzt mit dem Argument, diese Studien seien zu kurz, die so gewonnenen Erkenntnisse unberücksichtigt zu lassen, ist ein klassischer Fehler des IQWiG in der Anwendung der evidenzbasierten Medizin.

Es wird auch weiterhin von Seiten des Deutschen Diabetiker Bundes in Zweifel gestellt, dass es richtig ist, auf weitere Studien zu verzichten, wenn prospektiv randomisierte Studien Versagen im Nachweis, dass das eine Insulinpräparat andere Effekte hat als ein anderes. Die Logik der evidenzbasierten Medizin fordert dann, weniger anspruchsvolle Studien heranzuziehen, und nicht die Aussage, dass es keinen Hinweis auf den Nutzen gäbe.

Prospektiv randomisierte doppelt verblindete Studien sind der Goldstandard in der Beurteilung von Medikamenten Wirkungen. Für Insulinpräparate ist dieser Studientyp prinzipiell problematisch, da

- eine echte Verblindung unmöglich sein kann (Patient erkennt das Präparat an dem Aussehen oder Geruch)
- der Patient über das unterschiedliche Wirkprofil tunlichst informiert sein sollte, da andernfalls gefährliche Zwischenfälle (z.B. Hypoglykämie) drohen.

Es müssen also Abstriche gemacht werden, wie es auch die evidenzbasierte Medizin vorsieht. Wenn unverblindete randomisierte Studien durchgeführt werden, wird genau genommen nicht der Unterschied der Wirkung studiert (Insulinpräparate senken alle den Blutzucker), sondern die Fähigkeit des Patienten mit der unterschiedlichen Art der Blutzuckersenkung im Alltag zurechtzukommen. Daher ist es nicht richtig, nur Studien heranzuziehen, in denen einfach die Insulinpräparate ausgetauscht wurden und dann der Vergleich vorgenommen wurde, sondern es müssen auch Studien herangezogen werden, in denen der Patient durch unterschiedliche Begleitmedikation in die Lage versetzt wird, seinen Stoffwechsel besser zu führen. Es ist völlig unlogisch, derartige Studien nicht zu berücksichtigen.

Man muss auch die Kriterien der Wirkung der unterschiedlichen Präparate, die vom IQWiG praktisch auf das HBA1c reduziert sind, neu in Frage stellen. Es gibt zunehmend Literatur, die die Blutzuckerwerte als eigenständige Indikatoren der Wirkung

Deutscher Diabetiker Bund e.V.

Vorstand: Bundesvorsitzender: Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert

Stellv. Bundesvorsitzende: Gabriele Buchholz · Dr. med. Hermann Finck

Bundesschatzmeister: Martin Lange · Bundesjugendreferentin: Andrea Witt

Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71

E-Mail: [info@diabetikerbund.de](mailto:info@diabetikerbund.de) · Internet: [www.diabetikerbund.de](http://www.diabetikerbund.de)

Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

# DEUTSCHER DIABETIKER BUND

*Der Bundesvorstand*

einer antidiabetischen Therapie als entscheidend ansehe. Das ist insofern auch logisch, als ja das HbA1c gar kein eigenständiger Parameter ist, sondern genau genommen ein Surrogat des Blutzuckers (sic!).

Gerade in der Diskussion um die langwirksamen Insulinanaloga stellt die Frage der Hypoglykämie Häufigkeit eine kritische Größe dar. Es ist sowohl nach der Literatur als auch von dem Erleben Betroffener her eindeutig, dass die Hypoglykämie Rate etwas mit der Höhe des erreichten Blutzuckers zu tun hat. Wir vermissen die Berücksichtigung dieses Zusammenhanges.

Mit freundlichen Grüßen



Manfred Wölfert  
Bundesvorsitzender



Gabriele Buchholz  
Stellv. Bundesvors.



Dr. Hermann von  
Lilienfeld-Toal  
Wissenschaftl. Beirat des DDB

Deutscher Diabetiker Bund e.V.

Vorstand: Bundesvorsitzender: Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert

Stellv. Bundesvorsitzende: Gabriele Buchholz · Dr. med. Hermann Finck

Bundesschatzmeister: Martin Lange · Bundesjugendreferentin: Andrea Witt

Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71

E-Mail: [info@diabetikerbund.de](mailto:info@diabetikerbund.de) · Internet: [www.diabetikerbund.de](http://www.diabetikerbund.de)

Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

#### **4.2.3 Novo Nordisk Pharma GmbH**

**Autoren:**

Herr Dr. med. Karim El-Haschimi

Herr Dr. Willi Schnorpfeil

Herr Dr. med. Martin Grundner

**Adresse:**

Novo Nordisk Pharma GmbH

Brucknerstr. 1

55127 Mainz

## **Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH zum Berichtsplan „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ – Auftrag A05-01**

1. Anmerkungen zur im Amendment und dem Berichtsplan dargestellten projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.
2. Verweis auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten:  
Zum gegenwärtigen Zeitpunkt findet eine parallele Kommunikation zur Bereitstellung neuer Daten (z.B. für zwischenzeitlich abgeschlossene Studien) und Studienberichte statt. Für Detailfragen verweisen wir an dieser Stelle auf diesen Schriftwechsel.

Vorbehaltlich unserer Schreiben vom 02.04.2007 und vom 05.07.2007 (siehe Anlage) beziehen wir Stellung zu dem veröffentlichten Berichtsplan und zugehörigen Amendment und fordern aus den darin dargestellten Gründen die Einstellung des Verfahren A05-01 der Nutzenbewertung zu Insulindetemir.

Gemäß §§ 35b Abs. 1 S.7, 139a Abs.5 SGB V sind Stellungnahmen vom IQWiG qualifiziert zu bewerten und zu berücksichtigen. Wir beanstanden daher, dass weder auf unser Schreiben vom 02.04.2007 eingegangen wurde, in dem wir explizit die Forderung nach einer Überarbeitung des Berichtsplanes gestellt haben, noch eine Begründung für die vorgenommenen Amendments angegeben wird. Dieses Amendment könnte theoretisch in Zusammenhang mit dem Schreiben des BMG zur Übergangsregelung bei laufenden Verfahren vom 22.06.2007 stehen. Hier fehlt die geforderte Begründung hinsichtlich der Übereinstimmung des überarbeiteten Berichtsplanes mit dem aktuellen Recht und den Anforderungen aus dem GKV-WSG. Die Erstellung eines Amendments zum Berichtsplan vor Eröffnung eines Stellungnahmeverfahrens bedeutet darüber hinaus eine Veränderung der Bewertungskriterien in einem laufenden Bewertungsprozess, was methodisch als kritisch angesehen werden muss. In jedem Fall muss eine Begründung erfolgen, um dem gesetzlich verankerten Gedanken der Transparenz Rechnung zu tragen, SGB V §35b Abs.1 S.6 bis S.8, §139a Abs.5 S.2. und §139a Abs.4 S.2: "(...) *Es hat in regelmäßigen Abständen über die Arbeitsprozesse und -ergebnisse einschließlich der Grundlagen für die Entscheidungsfindung öffentlich zu berichten. (...).*" Dieser Grundsatz der Transparenz und Einbeziehung der Stellungnahmen ist in den bisherigen Verfahren nicht zum Tragen gekommen und daraus ergibt sich, dass das Verfahren neu begonnen werden muss (Schreiben BMG vom 22.06.07 Pkt.3).

### Grundsätzliche Anmerkungen:

1. Bereits in der Fachinformation zu Insulindetemir (Fachinformation Levemir®, Februar 2007) wird ein Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin seitens der Zulassungsbehörden festgestellt und ist damit als allgemein anerkannter, medizinischer Wissensstand zu werten. *" Im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln anhand der in der GKV geltenden Maßstäbe ist allerdings - im Unterschied zur Methodenanerkennung - die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Wirkstoffes zu beachten, bei der gemäß § 21 Abs.2 AMG Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des Wirkstoffes für die vorgesehene Indikation geprüft und abschließend bewertet werden (...). Diese Kriterien darf der GBA unter dem Aspekt des "medizinischen Nutzens" eines Arzneimittels oder Wirkstoffes nicht abweichend von der Beurteilung der für die Zulassung nach dem AMG zuständigen Behörde bewerten." (BSG, vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R -, Rn. 68ft., 71).*
2. Bei der Bewertung von Arzneimitteln ist es unzulässig zwischen verschiedenen Indikationen zu trennen, da durch diese Vorgehensweise eine umfassende Bewertung in Bezug auf die Kosten-Nutzen-Relation nicht möglich ist. Zudem können die potenziell verfügbaren Regelungsinstrumente (Erstattungshöchstpreis, Festbetrag oder Arzneimittelrichtlinie) nur dann sinnvoll eingesetzt werden, wenn zuvor eine umfassende Analyse vorgenommen worden ist. Getrennte Aufträge für die Indikationen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 lassen diese Betrachtung – wie bereits im Falle der Bewertung

und Entscheidung zu den kurzwirksamen Insulinaloga - nicht zu. Auch der *rapid report* zu inhalativem Insulin trennt nicht zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.

3. Seitens der EMEA erfolgte im März dieses Jahres die in der aktuellen Fachinformation beschriebene Erweiterung des Anwendungsbereiches um die in der therapeutischen Praxis relevante Kombination von Insulindetemir mit oralen Antidiabetika. Zumindest für diese Anwendungserweiterung muss das neue Recht nach GKV-WSG Anwendung finden und dieser Therapiebereich sollte daher aus dem vorliegenden Berichtsplan für Insulindetemir ausgeschlossen werden. Die Anforderungen an eine Nutzenbewertung im Hinblick auf die Langzeitwirkungen, bei dem eine relevante Erweiterung des Anwendungsbereiches erst vor wenigen Monaten erfolgte, können nicht erfüllt werden. Aus diesem Grund hat der Gesetzgeber die Änderung im § 31 vorgenommen, die den Unternehmen die Möglichkeit eröffnet, nach der Zulassung zusätzliche Daten zu erheben.

### **Direkte Kommentare zum Berichtsplan und Amendment:**

#### **Berichtsplan Seite 4 - 1. Hintergrund**

Gemäß § 139a Abs. 3 SGB V wird das IQWiG „zu Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen“ tätig. Konsequenterweise war der dem IQWiG vom Gemeinsamen Bundesausschuss gestellte Auftrag vom 22.02.2005 auch auf eine solche Frage von grundsätzlicher Bedeutung gerichtet: Die Analyse der Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus als Volkskrankheit mit zunehmender Bedeutung. Die Aufsplittung in isoliert nebeneinander stehende Einzelaufträge durch das IQWiG verfehlt diesen grundsätzlichen Ansatz des Gesetzgebers und des Auftrages des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### **Berichtsplan Seite 6 - Nutzen-Schaden-Abwägung**

Eine Bewertung der Nutzen-Schaden-Relation ist im Methodenpapier bisher nicht geregelt. Für eine Schadensabwägung müssen, ebenso wie für die Nutzen-Bewertung, gleichwertige Kriterien und klare Gewichtungen aufgeführt und deren Anwendung eindeutig geregelt werden. Ein- und Ausschlusskriterien müssen dementsprechend sowohl für die Nutzen-Bewertung als auch für die Schaden-Bewertung bindend sein. Die Anforderungen sind sowohl im Methodenpapier wie im Berichtsplan zu formulieren.

Entgegen der Formulierung in der Fachinformation zu Insulindetemir postuliert das IQWiG an dieser Stelle abweichend ein erhöhtes mitogenes Potenzial. „*Präklinische Daten, (...) lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Rezeptoraffinitätsdaten und in-vitro-Mitogenitätstests erbrachten keinen Nachweis für ein erhöhtes mitogenes Potenzial im Vergleich zu Humaninsulin.*“ (Fachinformation Levemir®, Februar 2007). Der anerkannte medizinische Nutzen als auch der Schaden ist nicht anders darzustellen als abschließend durch die arzneimittelrechtliche Zulassung vorgegeben (siehe Zitat Grunds. Anmerkungen Punkt 1). (BSG, vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R -, Rn. 68ft., 71) Dementsprechend muss die in der Fachinformation niedergelegte Bewertung Berücksichtigung finden und darf nicht im Berichtsplan grundsätzlich in Frage gestellt werden.

#### **Berichtsplan Seite 7 Punkt 2) Ziel der Untersuchung**

Die Forderung nach einer langfristigen Nutzenbewertung ist für Präparate, die erst kurze Zeit für die Therapie zur Verfügung stehen, nicht zu erfüllen. Dementsprechend sind die Fragestellungen und die Definition der Zielgrößen einer Nutzenbewertung den gegebenen Möglichkeiten anzupassen. Forderungen im Berichtsplan nach aussagekräftigen Daten zu langfristigen Endpunkten, wie z.B. Mortalität, Amputationsrate, sind zu hinterfragen.

Unklar bleibt an dieser Stelle auch die Bewertung der Vorteile für den Patienten in der aktuellen Therapiesituation, wie durch das WSG gefordert, so genannte „Patient reported outcomes“ z.B. Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität, die auch in Kurzzeitstudien dargestellt werden können (EMA, Reflection paper s.u.).

### **Berichtsplan Seite 8 Punkt 3 Kriterien für den Einschluss von Studien**

Durch den Ausschluss bestimmter Fallkonstellationen und Therapieschemata aus der Bewertung, wird systematisch Evidenz ausgeblendet. Es gibt Belege, dass Patienten von einer Behandlung mit Insulinanaloga (kurz- und langwirksam) in intensivierten Therapieregimes (Basis-Bolus-Therapie) gegenüber einer Behandlung mit Humaninsulin (kurz- und langwirksam) profitieren. Diese Fallkonstellation wird aber durch die Trennung sowohl in Indikationen als auch in kurz- und langwirksames Insulin/Insulinanalogon nicht analysiert. Gerade bei der intensivierten Insulintherapie spielt die Interaktion und Dosierung der eingesetzten Präparate eine entscheidende Rolle. So kann die Situation entstehen, dass ein auf der Kombination modernen Insulins basierendes Therapieschema bessere Ergebnisse und damit einen zusätzlichen Nutzen gegenüber Humaninsulin liefert, vom IQWiG aber überhaupt nicht untersucht wird. Aufgrund der Vorgehensweise bei der Bewertung der Insulinanaloga wird so womöglich die wirksamste Therapie von der Versorgung ausgeschlossen. Hier ist ein umfassendes Vorgehen, welches verschiedene Therapieschemata berücksichtigt, erforderlich. Daher ist zu fordern, dass auch Studiendaten, die ein reines Analogregime mit einem reinen Humaninsulinregime vergleichen, Berücksichtigung finden.

### **Berichtsplan Seite 9 Punkt 3.3 Zielgrößen**

Die Vermeidung diabetesassoziierter Folgekrankheiten stellt ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar. Die grundsätzliche Bedeutung von im Berichtsplan aufgeführten Zielgrößen wie Amputation oder Erblindung ist sicherlich unstrittig. Von großer Relevanz ist allerdings, dass es sich hierbei um Endpunkte handelt, deren Beurteilung erst nach vielen Jahren der Beobachtung möglich und sinnvoll ist. Die Beurteilung des Nutzens eines Pharmakons, das erst seit wenigen Jahren zugelassen ist, bzw. bei dem es erst vor kurzem zu einer relevanten Erweiterung des Anwendungsbereiches gekommen ist, muss sich ganz wesentlich auch auf Parameter stützen, die innerhalb eines deutlich kürzeren Zeitraumes die Verbesserung patientenrelevanter Therapieziele dokumentieren.

Die Therapieziele der DDG Praxis-Leitlinie „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ sehen unter Punkt 4. das „Management von begleitenden Risikofaktoren“ vor (Martin S, et al. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Diabetologie 2007; 2 Suppl. 2: S171-72). Hinsichtlich des adipositasassozierten Morbiditätsrisikos, wie auch der Tatsache, dass es unter Einleitung bzw. Intensivierung einer Insulintherapie im Allgemeinen zu einer Gewichtszunahme kommt (The DCCT Research Group. Influence of Intensive Diabetes treatment on Body Weight and Composition of Adults With Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2001; 24: 1711-21) ist die Aufnahme des Körpergewichts als Zielgröße der Beurteilung von Insulinen sinnvoll und notwendig.

### **Berichtsplan Seite 10 Punkt 3.4 Studientypen und 3.5 Studiencharakteristika**

In RCTs wird im Allgemeinen eine stark selektierte Population untersucht, insbesondere werden Patienten mit Folgekomplikationen zumeist weitgehend ausgeschlossen. Dies kann den Versorgungsalltag nur unzureichend darstellen. Daher werden von international vergleichbaren Instituten weitere Daten in den Bewertungsprozess ausdrücklich mit einbezogen. Die Anwendung von § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung besagt folgendes: „<sup>1</sup>Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. ... <sup>3</sup>Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen....“ Dieser Punkt findet sich auch in der Evidenzdefinition von Sackett wieder (Sackett DL, et al.: EBM: What it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-72). Seine Aussage, dass andere Evidenzstufen ebenfalls berücksichtigungsfähig sind und jedenfalls berücksichtigt werden müssen, wenn Daten des Evidenzniveaus 1 nicht vorliegen, wird durch die Verfahrensordnung konkretisiert. Das NICE berücksichtigt unter anderem auch Beobachtungsstudien: „...however it is important to recognize that ... RCT data are often

*limited to selected populations, short time spans and selected comparator treatments. Therefore, good-quality observational studies will often be needed to supplement the RCT data.*" (NICE, Guide to the Methods of Technology Appraisal, April 2004, S. 10).

Laut Berichtsplan soll dem Versorgungsalltag folgend explizit der Nutzen dargestellt werden. Durch sein methodisches Vorgehen schließt das IQWiG jedoch einen nicht unerheblichen Teil des medizinischen Wissens, die Versorgungsforschung, von vornherein aus. Dies steht in klarem Gegensatz zur gängigen Methodik im internationalen Vergleich. Ein a priori Ausschluss dieser Daten verwirft eine enorme Datenmenge, die bereits jetzt z.B. durch DMP-Programme und Krankenkassendaten zur Verfügung steht. Dabei könnten gerade diese Daten dazu beitragen, die Langzeiteffekte für die entsprechenden Zielgrößen darzustellen. Eine Gruppe international anerkannter Wissenschaftler hat dazu ein Thesenpapier verfasst, das die internationalen Standards widerspiegelt und Hinweise zur Umsetzung liefert. *„...Für eine Bestandsaufnahme und realistische Bewertung der Patientenversorgung ist Versorgungsforschung als multidisziplinäres, anwendungsorientiertes Forschungsfeld unerlässlich. ...“* weiter heißt es: *„Klinische kontrollierte randomisierte Studien und nicht interventionelle Studien müssen zusammengeführt werden.(...) Studien höchster Evidenzstufe sind anzustreben, dürfen aber als Erkenntnisquelle für versorgungsrelevante Entscheidungen nicht überschätzt werden.“* (10 Hannoveraner Thesen, „Datenquellen und Methodik zur Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung des Arzneimittleinsatzes aus Sicht der Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie“ am 5. Juni 2007 in Hannover).

Auch das DIMDI stellt auf seiner Webseite zu HTA-Methoden und -Prozessen unter dem Punkt statistische Übersichtsarbeiten fest: *„Da nicht alle zu beurteilenden Aspekte der gesundheitlichen Versorgung anhand von randomisierten kontrollierten Studien (...) untersucht werden können, müssen für systematische Reviews bei Bedarf auch andere Studientypen herangezogen werden.“*

([www.dimdi.de/static/de/hta/methoden/prozess/uebersicht.htm](http://www.dimdi.de/static/de/hta/methoden/prozess/uebersicht.htm))

Daneben postuliert das Center for Review and Dissemination der Universität York: *“(...)\_However, when RCTs are not feasible, large differences in before-and-after studies may provide some indication of effect, e.g. when evaluating the impact of change in health policy.”* (CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews, CRD Report 4 (2nd edition) March 2001; 2.5.5.2 Observational studies, Undertaking systematic reviews of research on effectiveness; [www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/crd4\\_ph5.pdf](http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/crd4_ph5.pdf))

Nach dem aktuellen Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklungen im Gesundheitswesen (SVR) setzt sich der Nutzen einer Therapie aus der absoluten Wirksamkeit und der Angemessenheit der Therapie zusammen. Die Angemessenheit wird durch die Determinanten der relativen Wirksamkeit beschrieben. Die Nutzenbewertung des IQWiG muss demnach über die absolute Wirksamkeit hinausgehen und auch die relative Wirksamkeit prüfen. Explizit vom SVR genannt werden hier unter anderem die gesellschaftliche Akzeptanz (z.B. Legitimität, ethische und kulturelle Grundhaltungen), die Patientenpräferenzen sowie patientenbezogene Endpunkte. Ferner betont der SVR, dass der gesellschaftliche Nutzen im Vordergrund stehen solle. Im Detail erklärt der SVR, dass die Angemessenheit kontextbezogen zu sehen ist. *„Hierbei soll explizit nicht auf die absolute Wirksamkeit des randomisierten Versuches abgehoben werden, sondern auf einen Konsensprozess von Ärzten (...), um andere Aspekte in die Beurteilung mit aufzunehmen, die durch Wirksamkeit und Effizienz alleine nicht berücksichtigt werden. Dabei wird ausdrücklich auf den durchschnittlichen Patienten Bezug genommen, nicht den Patienten (...), der die Einschlusskriterien für die klinische Studie erfüllt (...).“* (SVR-Gutachten, Abs. 578, S. 445 f).



**Studiendauer:**

Der systematische Ausschluss von Studien mit einer Laufzeit unter 24 Wochen steht im Widerspruch zu den Methoden anerkannter internationaler Institute. Nach den Kriterien der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMEA (EMA CPMP Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, 2002; S. 6; Absatz 2.3.3.3) sind HbA<sub>1c</sub>-Änderungen nach mind. 8 Wochen zu erfassen; 16 Wochen Studiendauer werden in der Erhaltungsphase als ausreichend für den Nachweis der Wirksamkeit angesehen. Bei bereits mit Insulin behandelten Patienten wird für den Nachweis einer HbA<sub>1c</sub>-Verbesserung ein Zeitraum von 2-3 Monaten als ausreichend bewertet. In ihrem Reflection Paper setzt die EMA fest, dass für das Kriterium Lebensqualität eine Studiendauer von 15 Tagen bis zu 4 Wochen für die Bewertung einzelner Aspekte in der Verbesserung der Lebensqualität im Alltag ausreichend sind (Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products“ vom 27. Juli 2005).

Eine sachgerechte Festlegung der Studiendauer hat demnach unter Beachtung der jeweiligen Zielgrößen zu erfolgen.

**Berichtsplan Seite 11 Punkt 3.6 Ein- Ausschlusskriterien**

Sollten Volltext-Publikationen aus Sicht des IQWiG Qualitätsmängel aufweisen, muss es möglich sein, die benötigten Informationen z.B. in Form von Studienberichten bereit zu stellen.

**Berichtsplan Seite 12 Punkt 4 Informationsbeschaffung**

Um eine verbindliche und eindeutige Kommunikation sowie Bereitstellung der angeforderten Daten sicherzustellen, ist es notwendig, dass die Hersteller konsequent in den laufenden Prozess eingebunden werden. So sollten alle vom IQWiG an Dritte gerichteten Anfragen (z.B. an Autoren) in Kopie auch den primär vom IQWiG angesprochenen deutschen Niederlassungen zugehen.

**Fazit:**

Zusammenfassend fordern wir daher die Einstellung des gegenwärtigen Verfahrens A05-01 der Nutzenbewertung zu Insulindetemir. Wir sind gerne bereit, uns an einem „scoping workshop“ zur Definition der Inhalte und der Vorgehensweise einer Nutzenbewertung zu beteiligen.

#### **4.2.4 sanofi-aventis Deutschland GmbH**

**Autoren:**

Herr Dr. med. Johannes Knollmeyer

Frau Dr. Ann-Katrin Gonschior

Herr Dr. med. Franz Hessel

**Adresse:**

sanofi-aventis Deutschland GmbH

Industriepark Hoechst, Gebäude F 821

65926 Frankfurt

**Stellungnahme zum Berichtsplan A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Version 1.0 vom 16. Oktober 2005 sowie des Amendments 1 zum Berichtsplan, Version 1.0 vom 27.06.2007**

**Einleitung**

Am 28.06.2007 hat das IQWiG aufgefordert eine Stellungnahme zu dem Berichtsplan A05-03 und dem dazugehörigen Amendment abzugeben.

Mit dem Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) am 1. April 2007 sind die dort festgelegten Kriterien nach §35b Abs.1 SGB V für neue und begonnene Nutzenbewertungen auf das vorliegende Verfahren voll anwendungspflichtig.

Wir legen im Folgenden dar, dass die inhaltlichen Vorgaben des neuen Rechts in entscheidenden Punkten nicht erfüllt sind. Aufgrund des prozedural und materiell im Sinne des Gesetzes unzureichenden Verfahrens sind im Ergebnis dieser Bewertung Aussagen zu erwarten, die inhaltlich nicht der Zweckbestimmung einer Arzneimittelbewertung nach SGB V entsprechen. Der vorliegende Berichtsplan einschließlich des Amendments, verletzt an bewertungsrelevanten Stellen sowohl materielle, als auch prozedurale Vorgaben des SGB V in seiner Fassung vom 01.04.2007. Eine tragfähige Entscheidungsbasis über die Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit oder den tatsächlichen therapeutischen Nutzen nach §92 Abs.1 ist aufgrund der schwerwiegenden, das Ergebnis verzerrenden Mängel aus Sicht der Stellungnehmenden nicht gegeben.

**1. Berichtsplan und Amendment stellen eine unzulässige Einschränkung des Auftrages dar; Transparenz über die Auftragskonkretisierung ist nicht gegeben; eine Einbeziehung der Sachverständigen und eine ausreichende Information der Öffentlichkeit wurde nicht realisiert**

Am 18.01.2005 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, das IQWiG mit der Bewertung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien verschiedener Behandlungsfelder, so auch Diabetes mellitus Typ 1 und 2, zu beauftragen. Die Beauftragung erfolgte am 22.02.2005. Der auf der Webpage des G-BA veröffentlichte Auftrag lautet: „*Behandlungsfelder: Diabetes mellitus Typ1, Diabetes mellitus Typ2, Bluthochdruck, Asthma bronchiale, Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Demenz, Depression*“<sup>1</sup>.

Unter Bezugnahme auf diesen Auftrag vom 22.02.2005 begrenzt das IQWiG die vorliegende Bewertung langwirksamer Insulinanaloga und schließt nur Studien ein, die als Vergleichsbehandlung lediglich die Behandlung mit NPH-basierten oder jeweils anderen langwirksamen Insulinanaloga beinhalten. Eine Kombinationsbehandlung (z.B. mit oralen Antidiabetika oder die intensivierete Insulintherapie) wird nur zugelassen, sofern eine Gleichförmigkeit beider Behandlungsarme in Bezug auf Substanzklasse und Applikationsweg gegeben ist.

Eine derartige Einschränkung der Vergleichstherapien lässt relevante Behandlungsoptionen, die in der Versorgungswirklichkeit gebräuchlich sind, vollkommen unberücksichtigt. Wie im Folgenden noch ausführlich dargestellt wird, ist mit dieser selektiven Auswahl eine Evaluierung des Behandlungsfeldes Diabetes mellitus Typ 1 – wie im Auftrag gefordert – nicht möglich. Dies gilt umso mehr, da für den Patienten bedeutungsvolle Therapieformen wie z.B. die Pumpentherapie oder konventionelle Insulintherapie keine Berücksichtigung finden. Zudem wird der Vergleich mit nicht-medikamentösen Therapien durch Berichtsplan und Amendment ausgeschlossen, womit sich eine weitere unzulässige Einschränkung des Auftrages ergibt. Bei einem derartig willkürlich eingegengten und die Versorgungswirklichkeit nicht repräsentierenden Berichtsplan ist die Nutzenbewertung vollkommen ungeeignet, um auf ihrer Basis eine versorgungsrelevante, zumal bindende Entscheidung zu treffen.

Zudem fällt die Inkonsistenz der in die Bewertung eingeschlossenen Therapieoptionen mit anderen Bewertungsverfahren im Behandlungsfeld Diabetes mellitus auf. In dem Bewertungsverfahren A05-05A „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“, Amendment Nr. 3 zu A05-05A vom 10. März 2007 wird unter E3 jede in Deutschland zugelassene und verfügbare Blutzucker senkende, medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung oder Placebo zugelassen<sup>2</sup>. Dies steht in deutlichem Widerspruch zu der engen Eingrenzung des vorliegenden Auftrages.

Das IQWiG führt im Berichtsplan an, dass eine Auftragskonkretisierung mit dem G-BA vorab auf der Grundlage eines Auftragsentwurfes am 2.2.2005 erfolgt sei. Eine inhaltliche Information über diese Konkretisierung liegt jedoch nicht vor. Es bleibt völlig unklar, auf welcher Basis diese Konkretisierung erfolgt ist und mit welcher inhaltlichen Ausrichtung. Es ist gleichfalls vollkommen intransparent, ob die durch das IQWiG vorgenommene Einschränkung der Vergleichstherapien mit dieser Konkretisierung übereinstimmt. Insgesamt besteht keinerlei Transparenz über die Hintergründe und die mögliche Motivation einer derartigen Auftragseinschränkung. Auch fehlt die Begründung der Änderungen zum Berichtsplan, die in Amendment Nr. 1 aufgenommen wurden. Das Amendment wurde in Kenntnis der

**Stellungnahme zum Berichtsplan A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Version 1.0 vom 16. Oktober 2005 sowie des Amendments 1 zum Berichtsplan, Version 1.0 vom 27.06.2007**

Datenlage abgefasst, ohne dass die vorgenommenen Änderungen nachvollziehbar begründet wurden. Dieses Vorgehen stellt einen der schwersten denkbaren Defizite wissenschaftlichen Arbeitens dar.

Festzuhalten bleibt außerdem, dass bei dem äußerst wichtigen, für das Ergebnis der Bewertung entscheidenden Schritt der Auftragskonkretisierung eine Einbeziehung der betroffenen Hersteller im Sinne des §139a Abs.5, S.1 nicht erfolgt ist. Auch ein nach §139a Abs.4, S.2 geforderter öffentlicher Bericht über die „Arbeitsprozesse und -ergebnisse einschließlich der Grundlagen für die Entscheidungsfindung...“ ist hier ebenfalls nicht erfolgt.

Die Vorgehensweise des IQWiG verstößt also in folgenden Punkten gegen fundamentale materielle oder prozedurale Kriterien des geltenden Rechts:

- a) unbegründete Einschränkung des G-BA Auftrags vom 22.02.2005, so dass der Ursprungsauftrag - Bewertung der Behandlungsfelder Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – nicht sinnvoll und vollständig bearbeitet werden kann,
- b) fehlende Verfahrenstransparenz nach §35b Abs.1, S.6, da keine Begründung der Änderungen zum Berichtsplan in Amendment Nr. 1 vorgenommen wurde und eine Begründung der Auftragseinschränkung fehlt,
- c) fehlende Einbindung von Sachverständigen in entscheidenden Prozessschritten nach §§35b Abs. 1, S. 6, 139a Abs.5,
- d) fehlende Information der Öffentlichkeit über die Grundlagen der Entscheidungsfindung nach §139a Abs.4, S.2, da für die Stellungnehmenden keine Informationen über die Auftragskonkretisierung recherchierbar sind,
- e) grundsätzliche Inkonsistenz des Bewertungsvorgehens innerhalb der Behandlungsfelder Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (siehe hierzu Abschnitt 2).

Im Hinblick auf wettbewerbsrechtliche Aspekte ist anzumerken, dass die Einschränkung der Vergleichstherapien zu einer Benachteiligung der zu bewertenden Wirkstoffe führt. Dies ist besonders kritisch hervorzuheben, da für andere Wirkstoffe, die bei gleichen oder ähnlichen Patientengruppen zur Anwendung kommen, namentlich die Glitazone, Auftrag A05-05A, ein Vergleich auf breiterer Basis, so z.B. auch gegen nicht-medikamentöse Therapien oder Placebo zugelassen wird.

## **2. Inkonsistenz der Bewertungsvorgehensweise innerhalb der aus dem Auftrag des G-BA abgeleiteten Bewertungen**

Die inkonsistente Bewertungsvorgehensweise des IQWiG lässt sich in folgenden Punkten darstellen:

- Es wurden nur Teile des G-BA-Auftrages umgesetzt, zumal von den ursprünglich 38 Bewertungsvorhaben des IQWiG, die auf dem Auftrag vom 22.02.2005 beruhen, 22 bis auf weiteres zurückgestellt wurden; bei den Diabetesbewertungen ruhen 7 der 14 Vorhaben<sup>3</sup>. Die „Behandlungsfelder“ des Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sind in evidenzbasierten nationalen<sup>4,5</sup>,<sup>6</sup> und internationalen<sup>7</sup> Leitlinien explizit beschrieben. Um das Behandlungsfeld Diabetes mellitus Typ 1 in seiner Gesamtheit zu erfassen, müssen jegliche zur Verfügung stehende medikamentöse und nichtmedikamentöse antidiabetische Therapien berücksichtigt werden. Die im Berichtsplan vorgesehene Evaluierung von langwirksamen Insulinanaloga mit einem auf Humaninsulin basierten Verzögerungsinsulin (NPH) ohne Einbindung weiterer Vergleichstherapien führt zu einer unvollständigen Evaluierung dieses Behandlungsfeldes, da Typ 1 Diabetiker nicht ausschließlich auf einer intensivierten Insulintherapie, sondern auch auf anderen Insulinbehandlungsformen geführt werden (Mischinsuline, kontinuierliche subkutane Insulinzufuhr per Pumpe). Im Behandlungsfeld Diabetes mellitus Typ 1 kann die Nichtberücksichtigung von unterschiedlichen Insulin-Applikationsformen allgemein zu einer falschen Bewertung führen, da einerseits Unterschiede im Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen möglicherweise nicht erfasst werden können<sup>8,9</sup>. Andererseits ist es für die Sozialsysteme und für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Relevanz, ob durch Verwendung von Insulin glargin die Einstellung auf die teurere Insulinpumpe vermieden werden kann<sup>9</sup>. Es ist deshalb zu fordern, dass alle in der Praxis angewendeten Behandlungskonzepte sowie deren unterschiedliche Applikationsarten als Komparatoren in die vergleichende Bewertung der langwirksamen Insulinanaloga aufzunehmen sind.
- Die Bewertungsvorhaben, die alle aus demselben Auftrag abgeleitet sind, legen unterschiedliche Maßstäbe an:

**Stellungnahme zum Berichtsplan A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Version 1.0 vom 16. Oktober 2005 sowie des Amendments 1 zum Berichtsplan, Version 1.0 vom 27.06.2007**

- Als Beispiel seien hier, wie oben bereits erwähnt, die Bewertungen A05-05A im Vergleich zu A05-03 und A05-01 genannt. Alle genannten Nutzenbewertungen beziehen sich auf die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus. Im Falle von A05-05A wird den Vorgaben des Gesetzes entsprechend vorgegangen und die zu evaluierende Wirkstoffgruppe der Glitazone mit allen Behandlungsalternativen verglichen („Vergleichsbehandlung jede in Deutschland zugelassene und verfügbare Blutzucker senkende, medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung oder Placebo“)<sup>3</sup>. In den Fällen A05-03 und A05-01 hingegen erfolgt eine nicht gesetzeskonforme willkürliche Beschränkung der Komparatoren, die weder in Einklang mit dem Auftrag des GBA steht, noch die Versorgungsrealität hinreichend abbildet<sup>10, 11</sup>. Die Komparatoren des Berichtsplanes zu Glitazonen entsprechen dem Auftrag des G-BA an das IQWiG für den Gesamtbereich Diabetes und sollten in die Berichtspläne zu langwirksamen Insulinanaloga übernommen werden.
- Ein weiteres Beispiel der Ungleichbehandlung zeigt die Bewertung A06-01 (inhalatives Insulin), die im Unterschied zu den Bewertungen bei langwirksamen Insulinanaloga wirkstoffbezogen, also gemeinsam für Typ 1 und Typ 2 Diabetes erfolgt („Eingeschlossen werden Studien an Erwachsenen (mindestens 16 jährigen) Patienten mit Diabetes mellitus Typ1 oder 2 laut Studienangabe“)<sup>12</sup>. Die getrennte Bewertung desselben Wirkstoffes in einzelnen Indikationsgebieten wie sie bei den Insulinanaloga erfolgen soll, ist hingegen geeignet die Bewertung vollständig zu verfälschen, da es Studien gibt, die z.B. die Sicherheitsaspekte der Gabe langwirksamer Insulinanaloga übergreifend in beiden Indikationen untersuchen und bei gemeinsamer Betrachtung die statistische Power einer Untersuchung naturgemäß deutlich erhöht ist.

**3. Der Auftrag definiert nicht, ob eine isolierte Nutzen- oder eine Kostennutzenbewertung gemäß §35b SGB V erfolgen soll; Berichtsplan und Amendment legen sich eigenmächtig und willkürlich auf eine isolierte Nutzenbewertung fest und schränken die erweiterten Bewertungsmöglichkeiten nach GKV-WSG ein**

Das GKV-WSG sieht neben der Nutzenbewertung auch eine Kosten-Nutzen-Bewertung vor. Der Auftrag des G-BA vom 22.2.2005 spezifiziert nicht ausdrücklich eine isolierte Nutzenbewertung, so dass hier eine Konkretisierung des Auftrages durch den G-BA geboten ist. Dies ist für den vorliegenden Berichtsplan um so bedeutender, als ein primäres Charakteristikum der zu bewertenden langwirksamen Insulinanaloga gerade die Tatsache ist, dass diese durchgängig nur einmal täglich gespritzt werden können<sup>13</sup>. Insulin glargin wird z.B. nur einmal täglich gespritzt und der Injektionszeitpunkt kann frei gewählt werden. Dies ermöglicht den Betroffenen mehr Flexibilität im täglichen Leben. Dieser bereits durch die Zulassung manifestierte Zusatznutzen wird auf Basis der gewählten Methodik nicht erfasst. Z.B. ergibt eine geringere Inanspruchnahme von materiellen und medizinischen Ressourcen einen ökonomischen Nutzen, der durch eine allein auf medizinische Inhalte fokussierende Nutzenbewertung ignoriert würde. Selbst wenn zunächst eine isolierte Nutzenbewertung stattfände, wäre zumindest dem Vorschlag von Herrn Prof. Wasem bei der Fachtagung des BMG vom 18.06.2007 zu folgen, bei der isolierten Nutzenbewertung die Standards der Gesundheitsökonomie bereits zu berücksichtigen<sup>14</sup>. Nur so könnte eine folgende Kosten-Nutzenbewertung dann auf die Vorarbeit der isolierten Nutzenbewertung zurückgreifen.

**4. Berichtsplan und Amendment verstoßen gegen die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin**

**4.1. Fehlende Berücksichtigung von Arbeiten des höchsten Evidenzgrades**

In der Evidenzklassifizierung wird Metaanalysen bzw. systematischen Reviews von randomisierten Studien durchgängig der höchste Evidenzgrad zugesprochen, wobei diese als zumindest gleichrangig und i.d.R. sogar noch höher einstuft werden als randomisierte Studien. Letzteres gilt auch für das Klassifizierungssystem der Verfahrensordnung des G-BA<sup>15</sup> und den von der ÄZQ verwendeten SIGN-Systematik<sup>16</sup>. Es ist deshalb mit den allgemein akzeptierten Standards der evidenzbasierten Medizin unvereinbar, dass der vorliegende Berichtsplan auch in der Fassung nach dem 2. Amendment den Studientyp der Metaanalyse und systematische Reviews bei der systematischen Recherche durch alleinige Suche nach randomisierten Studien bewusst ausklammert.



## **Stellungnahme zum Berichtsplan A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Version 1.0 vom 16. Oktober 2005 sowie des Amendments 1 zum Berichtsplan, Version 1.0 vom 27.06.2007**

Daher erscheint folgende Anpassung des Berichtsplanes (Abschnitt 3.6 Ein-/Ausschlusskriterien) unumgänglich: Veränderung des Einschlusskriteriums E5 „Randomisierte, kontrollierte Studie“ in „Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder Metaanalysen oder systematische Reviews“.

Dies erscheint auch deshalb geboten, da der Berichtsplan unter dem Punkt 6.1 selbst als Option die Verwendung von Metaanalysen vorsieht und dabei auf die Methodik des IQWiG verweist. Auch diese plant soweit möglich die Verwendung von Metaanalysen<sup>17</sup> und listet unter der Überschrift „2.1 Metaanalysen“ Qualitätskriterien für Metaanalysen und fortgeschrittene Metaanalysen wie multivariate Ansätze und Metaregressionsanalysen einschließlich weiterführender Literatur auf<sup>18</sup>. Der von Seiten des IQWiG gehörte Verweis auf fehlenden Kausalitätsnachweis und möglicherweise fehlenden konfirmatorischen Charakter ist nicht stichhaltig, da dies für RCTs hinsichtlich des Kausalitätsnachweises in gleicher Weise gilt und auch konfirmatorischer Charakter von RCTs nur in den sehr seltenen Fällen besteht, in denen die Fragestellungen des IQWiG koinzidentell mit dem primären Zielkriterium einer Studie übereinstimmen.

### **4.2. Fehlende Berücksichtigung der „best available evidence“**

Im Gegensatz zur bisherigen Vorgehensweise des IQWiG fordert die evidenzbasierte Medizin die Verwendung der jeweils besten verfügbaren Evidenz. Dies bedeutet, dass beim Fehlen von Resultaten aus randomisierten Studien oder deren Metaanalysen für eine Fragestellung die Evidenz aus Untersuchungen niedrigeren Evidenzlevels herangezogen werden muss. Dies ist ein allgemeines Prinzip der EbM und gilt entgegen den Vorbringungen des IQWiG nicht nur im Falle dramatischer Effekte i.S. einer Ic-Evidenz der Oxford-Klassifikation<sup>19</sup>. Wir möchten an dieser Stelle an unseren Briefwechsel<sup>20</sup> zu diesem Thema erinnern und an das von Ihnen zu diesen Punkt angeführte BMJ-Editorial von Sackett et al. erinnern, das unmissverständlich konstatiert, dass die beste verfügbare Evidenz („best available evidence“) verwendet werden muss und dass bei fehlender Evidenz einer höheren Evidenzstufe, Ergebnisse niedriger Evidenzklassen obligat verwendet werden müssen<sup>21</sup>. Die entsprechenden Sätze 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.“*

Dasselbe Zitat wurde auch bei der Fachtagung des BMG zur Kostennutzenbewertung<sup>22</sup> vom Leiter der Themengruppe, Dr. Antes, als Definition der Evidenzbasierten Medizin genutzt und auch er hat klar festgestellt, dass es zwar eine fehlerhafte Übersetzung ins Deutsche gäbe, die fälschlicherweise von der „bestmöglichen“ Evidenz spräche, dass aber die Evidenzbasierte Medizin tatsächlich eindeutig die Verwendung der besten verfügbaren Evidenz fordere<sup>23</sup>.

Um diesem Standardvorgehen der EbM gerecht zu werden, darf die Suchstrategie nicht auf RCTs beschränkt bleiben. Sie muss, sofern eine Fragestellung nicht durch Daten aus randomisierten Studien beantwortet werden kann, Daten aus Studienformen niedrigeren Evidenzlevels berücksichtigen. Eine solche Suchstrategie ist vorab im Berichtsplan zu definieren.

### **5.3. Nachträgliche Einführung neuer Sensitivitätsanalysen im Amendment**

Die Amendments der Berichtspläne A05-03 und A05-01 führen unter „Ad 5) Zusätzliche Sensitivitätsanalyse“ auf Seite 7 eine weitere Sensitivitätsanalyse ein: „Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse ist bez. des Ein- bzw. Ausschlusses von Studien mit einer Behandlungsdauer > 6 Monate geplant.“ Diese nachträgliche Benennung einer Analyse ist im Rahmen eines Amendments methodisch höchst zweifelhaft, zumal das IQWiG diese Neueinführung in keiner Weise begründet. Da seit dem Berichtsplan, der diese Analyse nicht vorsieht, keine neuen Aspekte erkennbar sind, die diese Änderung motivieren und das IQWiG das vorliegende Thema bereits seit ca. zwei Jahren recherchiert, ist an dieser Stelle von einer datengetriebenen post-hoc-Analyse auszugehen. Um diesen schweren methodischen Fehler zu vermeiden, muss dieser Teil des Amendments zurückgezogen werden.

### **5.4. Nichtberücksichtigung von Daten, die die Versorgungsrealität abbilden**

Ein zusätzlicher Grund für die Verwendung auch anderer als ausschließlich in RCTs gewonnener Daten liegt in der grundsätzlich limitierten Aussagekraft solcher Daten für die Versorgungsrealität.

**Stellungnahme zum Berichtsplan A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Version 1.0 vom 16. Oktober 2005 sowie des Amendments 1 zum Berichtsplan, Version 1.0 vom 27.06.2007**

Dieses Schisma war schon den Begründern des Konzeptes der evidenzbasierten Medizin gegenwärtig<sup>24</sup>,

- "Between measurements based on RCTs and benefit...in the community there is a gulf which has been much under-estimated" A.L.Cochrane, 1971
- "At its best a trial shows what can be accomplished with a medicine under careful observation and certain restricted conditions. The same results will not invariably or necessarily be observed when the medicine passes into general use." Austin Bradford Hill, 1984

Ursache dieser grundsätzlich geringeren „externen Validität“ (Synonyma des deutschen wissenschaftlichen Sprachgebrauches<sup>25</sup>: „Anwendbarkeit“, „Übertragbarkeit“ und „Generalisierbarkeit“) von RCTs ist ihr artifizieller Aufbau, der gerade darauf optimiert ist, alle Faktoren jenseits des Einflusses der Prüfgröße auszublenden. Die wissenschaftliche Terminologie trägt dieser Limitierung Rechnung, indem sie zwischen „efficacy“ (Wirksamkeit unter Ideal- oder Studienbedingungen) und effectiveness (Wirksamkeit unter real-world-Bedingungen) unterscheidet<sup>26, 27</sup>.

Es ist ein grundsätzliches methodisches Problem, dass RCTs eine hohe interne Validität durch eine im Vergleich zu anderen Studienformen geringere externe Validität, d.h. eingeschränkte Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf die Versorgungsrealität erkaufen. Dies wurde anlässlich eines vom G-BA und IQWiG organisierten Symposiums<sup>28</sup> am 27.04.2007 von Prof. Schwartz nochmals klar herausgearbeitet und in einer anschaulichen Graphik verdeutlicht<sup>29</sup>.

Als Folge dieser immanenten Limitierung der Aussagekraft randomisierter Studien wird in der Literatur die komplementäre Berücksichtigung nichtrandomisierter Studien, d.h. zusätzliche Berücksichtigung selbst beim Vorliegen von Ergebnissen randomisierter Studien gefordert<sup>30,31</sup>.

Juristisch muss eine sozialrechtliche Nutzenbewertung notwendigerweise auf die Wirksamkeit einer Intervention in der Versorgungsrealität d.h. die Effectiveness fokussieren<sup>32</sup>. Der vorliegende Berichtsplan verstößt gegen diese Vorgabe, da er durch das obligate Einschlusskriterium der RCTs die ausschließliche Berücksichtigung der Wirksamkeit unter RCT-Studienbedingungen (Efficacy) programmiert. Das IQWiG versucht hier, die Efficacy als Surrogat der Effectiveness zu verwenden, allerdings ohne dieses Surrogat zu validieren. In diesem Zusammenhang wurde von Mitarbeitern des IQWiG wiederholt vorgebracht, der so entstehende Fehler sei zu tolerieren, da die Effectiveness immer kleiner oder maximal gleich groß der Efficacy sei<sup>33</sup>. Diese Grundannahme wurde allerdings bereits 1999 durch einen systematischen Vergleich empirisch durch Falsifikation widerlegt und ist somit nichtig<sup>31,34</sup>.

Der hier skizzierte durch den vorliegenden Berichtsplan programmierte Verstoß gegen den gesetzlichen Auftrag zur sozialrechtlichen Nutzenbewertung kann nur durch Berücksichtigung auch solcher Daten behoben werden, die in anderen Studienformen als RCT gewonnen wurden. Insbesondere sind hier auch die Ergebnisse der Versorgungsforschung zu berücksichtigen.

## **5. Inhaltlich-medizinische Kritikpunkte zu Berichtsplan und Amendment**

### **5.1. Verringerung der Spritzhäufigkeit ist ein eigenständiger Nutzen**

Ein längeres spritzenfreies Intervall und eine höhere Flexibilität der Applikation sowie eine geringere Anzahl von Injektionen stellen einen eigenen Nutzen bzw. eine Verminderung des den Patienten entstehenden Schadens dar. Besonders für Kinder und Jugendliche sowie die Betreuungspersonen stellt dieser Unterschied einen erheblichen Vorteil im täglichen Alltag dar. Diese Parameter sind durch eine eigene Zielgröße zu berücksichtigen.

### **5.2. Zielgrößen**

Die Zielvorgaben anerkannter evidenzbasierter Behandlungsleitlinien<sup>4,5,6,7</sup> sind nicht vollständig als Zielgrößen der Nutzenbewertung übernommen worden. Eine Übereinstimmung mit internationalen Standards evidenzbasierter Medizin gemäß §35b SGB V ist damit auch hinsichtlich der Auswahl der Zielgrößen nicht gegeben. Folglich halten wir es für unerlässlich, neben der Zielgröße HbA1c zusätzlich die Zielgrößen Nüchternblutzuckerwerte als auch postprandiale Blutzuckerwerte mit aufzunehmen. Der Erreichungsgrad in Prozent der Zielvorgaben der Leitlinien ist dabei ein geeignetes und international gebräuchliches Beurteilungskriterium. Die nüchtern- und postprandialen Blutzuckerspiegel werden auch von der EMEA<sup>35</sup> als Zielgrößen antidiabetischer Behandlungen eingestuft und ihre Bedeutung im Rahmen der glykämischen Behandlungsziele sind wissenschaftlich abgesichert<sup>36</sup>.

**Stellungnahme zum Berichtsplan A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Version 1.0 vom 16. Oktober 2005 sowie des Amendments 1 zum Berichtsplan, Version 1.0 vom 27.06.2007**

Die Zielgröße HbA<sub>1c</sub> muss auch unter gleichzeitiger Betrachtung der dabei auftretenden Hypoglykämie-Häufigkeit evaluiert werden. Klinische Studien mit Insulinen oder anderen antihyperglykämischen Therapien sind mit ihren primären Zielvariablen entweder auf die Optimierung der glykämischen Kontrolle (HbA<sub>1c</sub>) oder auf die Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen ausgelegt sein. Mit sinkenden HbA<sub>1c</sub>-Werten steigt das Risiko für Hypoglykämien an und umgekehrt<sup>37</sup>. Das bedeutet, dass beide Zielgrößen nur in Ihrer inversen Abhängigkeit zueinander sachgerecht bewertet werden können. Patientenrelevant sind jedoch in diesem Zusammenhang nicht nur schwere Hypoglykämien in Relation zu stellen, sondern alle Schweregrade zu berücksichtigen. Wir fordern daher im Berichtsplan unter Punkt 3.3 „Zielgrößen“ die Umformulierung in „HbA<sub>1c</sub>, sofern auch die Rate an Hypoglykämien berichtet wird“.

Die Zielgröße hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma sollte entsprechend der evidenzbasierten nationalen Leitlinie für Typ 1 Diabetes mellitus<sup>4</sup> weiter gefasst als Ketoazidosen evaluiert und daher die Zielgröße in „Ketoazidosen“ umbenannt werden. Zur Bewertung dieser Zielgröße als Ausdruck einer schwerwiegenden Stoffwechselentgleisung sollte hierbei jegliche verfügbare Evidenz herangezogen werden. Dazu ist es auch zwingend erforderlich, alle Anwendungsformen der Insulintherapie bei Typ 1 Diabetikern (subkutan als auch Pumpe) zu berücksichtigen.

Das Einbeziehen von PRO-Zielgrößen ist internationaler Standard. Die im Berichtsplan aufgeführten Zielgrößen gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Patientenzufriedenheit sowie Berufsunfähigkeit lassen sich unter dem Gattungsbegriff „patient reported outcomes“ (PRO) zusammenfassen, sind jedoch als einzelne Parameter im Report zu berücksichtigen.

Wie aus den expliziten Empfehlungen der EMEA<sup>38</sup> und der FDA<sup>39</sup> ersichtlich, unterliegen PROs separat zu beschreibenden Implikationen und methodischen Standards. Die oben beschriebenen Restriktionen, die vom IQWiG angewendet werden, sind für PROs noch weniger akzeptabel als für klinische Effektparameter und entsprechen nicht internationalen Standards. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte:

- Entsprechend internationalem Standard der EbM und der PRO-Erhebung<sup>39</sup> ist eine ex-ante Limitierung ausschließlich auf randomisierte Studien nicht zulässig, so dass aus diesem Grund auch hier die Berücksichtigung von nicht-randomisierten kontrollierten Studien notwendig ist.
- Der Erhebungszeitraum (Studienlaufzeit) ist abhängig von Indikation und Fragestellung<sup>39</sup>. Ein grundsätzlicher Ausschluss von Studien mit einer Laufzeit unter 24 Wochen ist insbesondere aus PRO-Sicht nicht akzeptabel. Darüber hinaus bezieht sich die Begründung dieser Einschränkung im Berichtsplan dezidiert auf die klinische Effektivität und kann nicht stillschweigend auf PROs übertragen werden.
- Aufgrund der speziellen Messeigenschaften von PROs (Patientenbefragung, wiederholte Erfassungen etc.) sind für PROs andere statistische Verfahren und ein anderer Umgang mit fehlenden Werten angebracht<sup>39,40</sup>. Eine Berücksichtigung der Besonderheiten von PROs muss sich auch in den im Berichtsplan festgelegten Regeln widerspiegeln.

Die speziellen Aspekte der PRO-Erhebung ebenso wie die Frage welche unter dem Dach PRO zusammengefassten Konzepte und Instrumente für die vorliegende Fragestellung adäquat sind<sup>38</sup> werden in dem Berichtsplan in keinsten Weise berücksichtigt. Es erscheint zwingend notwendig hierüber im Rahmen eines interdisziplinären Scoping Workshops eine transparente Diskussion zu führen.

#### **5.4. Vorgehende medizinische Bewertung**

Unter der Überschrift „Nutzen-Schaden-Abwägung“ findet sich in dem Berichtsplan eine medizinisch-wertende Stellungnahme. Diese ist in einem Berichtplan deplaziert und muss entfallen.

#### **5.5. Studiendauer**

Zudem ist es erforderlich, akzeptierte Beurteilungsstandards über das gesamte Projekt gleichmäßig anzuwenden. Es ist nicht zulässig, für die Begründung der Studiendauer die „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes“ anzulegen und die Mindest-Behandlungsdauer von 24 Wochen je Behandlungsarm für Cross-over-Studien überhaupt nicht zu belegen. Diese Forderung stimmt zudem nicht mit den Kriterien der EMEA überein. Nach dieser Richtlinie wird für „Therapeutic Explanatory Studies“, also für Cross-over-Studien eine Behandlungsdauer von größer als 4 Wochen pro Behandlungsarm und für Parallelgruppen-Studien eine Dauer „up to 3 months“ empfohlen. Für „Therapeutic Confirmatory Studies“, um die es hier im



**Stellungnahme zum Berichtsplan A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Version 1.0 vom 16. Oktober 2005 sowie des Amendments 1 zum Berichtsplan, Version 1.0 vom 27.06.2007**

Wesentlichen geht, wird eine Behandlungsdauer von „usually up to 6 months duration“ empfohlen. Die EMEA und auch die FDA legen die Mindeststudiendauer je nach Zielparameter unterschiedlich fest<sup>35</sup>. Die EMEA akzeptiert in ihrer „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus“ Kurzzeitstudien von 8 bis 12 Wochen Dauer für die Bewertung der Wirkung auf den Blutzuckerlauf. Dieser wird als unabhängiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen eingestuft. Für Studien mit Cross-over-Design werden mindestens 4 Wochen sowie 3 Monate im Parallelgruppen-Design für angemessen gehalten.

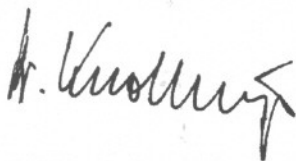
Für Studien zur Beurteilung der Lebensqualität und auch der Therapiezufriedenheit werden andere Studiendauern für ausreichend erachtet. Das IQWiG hätte im Rahmen der Abfassung der Berichtspläne die Studiendauer für jede Zielgröße getrennt festlegen müssen. Nur diese Vorgehensweise entspräche dem internationalen Standard. Es ist keineswegs gerechtfertigt, daraus generell die Notwendigkeit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen abzuleiten. Es gibt zudem keinerlei Belege dafür, dass Studien mit längerer Dauer für die Zielgrößen HbA<sub>1c</sub>, Hypoglykämierate und Lebensqualität aussagekräftiger sind als Studien mit einer Dauer von 8-12 Wochen. Die Festlegung des Kriteriums der Mindeststudiendauer von 24 Wochen im Parallelgruppen-Design und 2x24 Wochen im Cross-over Design ist vom IQWiG unzureichend begründet und wissenschaftlich nicht gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin belegt worden.

Eine Mindeststudiendauer von 8 Wochen im Parallelgruppen-Design und 2x 8 Wochen im Cross-over-Design ist vor diesem Hintergrund ein angemessenes Einschlusskriterium.

#### **Fazit**

Unsere Stellungnahme zeigt eindeutig, dass die gültigen gesetzlichen Vorgaben zur Bewertung durch den vorliegenden Berichtsplan auch in seiner amendierten Fassung sowohl hinsichtlich ihrer materiellen als auch prozeduralen Kriterien mannigfaltig verletzt werden. Um eine gesetzeskonforme Bewertung vorzunehmen und das Ergebnis als Grundlage einer versorgungsrelevanten Entscheidung durch den G-BA zu verwenden, ist eine vollständige Überarbeitung des Berichtsplanes bzw. des Auftrages ohne Alternative.

Berlin, den 26. Juli 2007



Dr. med. J. Knollmeyer



Dr. med. F. Hessel



Dr. A.-K. Gonschior

**Stellungnahme zum Berichtsplan A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Version 1.0 vom 16. Oktober 2005 sowie des Amendments 1 zum Berichtsplan, Version 1.0 vom 27.06.2007**

**Referenzen**

- <sup>1</sup> GBA: Aufträge des gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Beschluss vom 18.01.2005, Beauftragung am 22.02.2005; [<http://www.g-ba.de/downloads/39-261-383/2005-01-18-Aufträge-IQWiG.pdf>; Zugriff 24.07.2007 17:38]
- <sup>2</sup> IQWiG: Amendment 3 zum Berichtsplan zum Bericht: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Einschlusskriterien, S. 6 [[http://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_Berichtsplan\\_Amendment\\_3\\_Glitazone.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-05A_Berichtsplan_Amendment_3_Glitazone.pdf); Zugriff 22.07.2007 23:04]
- <sup>3</sup> IQWiG: IQWiG-homepage: Zurückgestellte Aufträge [<http://www.iqwig.de/index.271.html>; Zugriff 22.07.2007 10:11]
- <sup>4</sup> Scherbaum WA, Kerner W (Hrsg.) Evidenzbasierte Leitlinie der DDG – Therapie des Diabetes mellitus Typ 1; Ausgabe Mai 2007. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBLL\\_Therapie\\_Dm\\_Typ\\_1\\_aktualisiert\\_Mai\\_2007.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBLL_Therapie_Dm_Typ_1_aktualisiert_Mai_2007.pdf)
- <sup>5</sup> BÄK, AWMF & KBV (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes 2002; 1. Auflage 2002, Version Juli 200 [<http://www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/diabetes2>; Zugriff 23.07.2007 02:29]
- <sup>6</sup> Scherbaum WA, Landgraf R (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie – Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. [http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/leitlinie\\_Typ2\\_diabetes.pdf](http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/leitlinie_Typ2_diabetes.pdf) Zugriff 25.07.2007 14:38.
- <sup>7</sup> International Diabetes Federation (IDF). Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, Brüssel/ Belgien (2005).
- <sup>8</sup> Garg SK et al., Diabetes Technol Therapeutics 2004; 6: 589-595
- <sup>9</sup> Garg SK, et al., Diabetes Technol Therapeutics 2004; 6:9-15
- <sup>10</sup> IQWiG: Berichtsplan zum Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschnitt 3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung, S. 8 [[http://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Berichtsplan\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-03_Berichtsplan_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf); Zugriff 22.07.2007 11:23].
- <sup>11</sup> IQWiG: Berichtsplan zum Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1; Abschnitt 3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung, S. 8 [[http://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Berichtsplan\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-01_Berichtsplan_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf); Zugriff 22.07.2007 23:12]
- <sup>12</sup> IQWiG: Berichtsplan zum Bericht: Bewertung des therapeutischen Nutzens von inhalativem Insulin (Exubera) im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus; Abschnitt 3.1 Population, S. 3 [[http://www.iqwig.de/download/A06-01\\_Berichtsplan\\_Nutzenbewertung\\_des\\_inhalativen\\_Insulins\\_Exubera\\_.pdf](http://www.iqwig.de/download/A06-01_Berichtsplan_Nutzenbewertung_des_inhalativen_Insulins_Exubera_.pdf); Zugriff 22.07.2007 23:20]
- <sup>13</sup> Fachinformation Lantus und Levemir 2007
- <sup>14</sup> J Wasem: Kosten-Nutzen-Bewertungen des IQWiG nach §35b aus gesundheitsökonomischer Sicht. BMG Fachtagung zur Einführung der Kostennutzenbewertung in Deutschland. BMG, Berlin 18.06.2007; [[http://www.bmg.bund.de/cdn\\_040/nn\\_1145310/DE/Themenswerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/ag-wasem,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/ag-wasem.pdf](http://www.bmg.bund.de/cdn_040/nn_1145310/DE/Themenswerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/ag-wasem,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/ag-wasem.pdf); Zugriff 22.07.2007 14:38]
- <sup>15</sup> Anonymus, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18.04.2006) § 18 S16-17. 2006, Gemeinsamer Bundesausschuss: Siegburg / Berlin
- <sup>16</sup> SIGN, SIGN 50: A guideline developers' handbook Section 6.1: Synthesing the evidence. 2000, Scottish Intercollegiates Network [<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section6.html>; Zugriff 15.07.2007 14:58]
- <sup>17</sup> IQWiG: Methoden V2.0 vom 19.12.2006; Abschnitt 2.1 Metaanalysen, S. 29 [[http://www.iqwig.de/download/Methoden\\_IQWiG\\_V-2-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf); Zugriff 15.07.2007 23:20].
- <sup>18</sup> Van Houwelingen, H., L. Arends, and T. Stijnen. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. Stat Med, 2002(21): p. 589-624.
- <sup>19</sup> CEBM: Levels of evidence (May 2001) Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford [<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>; Zugriff 14.07.2007 22:54]
- <sup>20</sup> H-W Meier (Sanofi-Aventis), P.T Sawicki (IQWiG): Verschiedene Briefwechsel zwischen Sanofi-Aventis und IQWiG: 20.4.2007 Sanofi-Aventis an IQWiG, 24.4.2007 IQWiG an Sanofi-Aventis, 25.4.2007 Sanofi-Aventis an IQWiG plus Anlage "Bewertung von Arzneimitteln auf der Grundlage der EbM", 30.4.2007 IQWiG an Sanofi-Aventis, 3.5.2007 Sanofi-Aventis an IQWiG, 4.5.2007 IQWiG an Sanofi-Aventis
- <sup>21</sup> Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence-Based medicine: What it is and what it isn't. BMJ 1996; 312-71-2.
- <sup>22</sup> Bundesministerium für Gesundheit: Fachtagung zur Einführung der Kostennutzenbewertung am 18.06.2007 im BMG, Berlin
- <sup>23</sup> Dr Antes, Cochrane Gruppe Freiburg und Leiter der Gruppe EbM bei der Fachtagung des BMG zur Kostennutzenbewertung von Arzneimitteln, personal communication am 21.07.2007 09:12
- <sup>24</sup> Zitiert nach PM Rothwell: External validity of randomized controlled trials: To whom do the results of this trial apply ?. Lancet 2005; 365: 82-93
- <sup>25</sup> PM Rothwell (übersetzt von K Beifuss, G Rücker): Externe Validität randomisierter kontrollierter Studien. ZaeFQ 2006; 100: 303-317.
- <sup>26</sup> AL Cochrane: Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. London: Nuffeld Provincial Hospitals Trust 1972.
- <sup>27</sup> J Marley: Efficacy, effectiveness, efficiency. Aust Prescr 2000; 23: 114-115.

**Stellungnahme zum Berichtsplan A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Version 1.0 vom 16. Oktober 2005 sowie des Amendments 1 zum Berichtsplan, Version 1.0 vom 27.06.2007**

<sup>28</sup> G-BA und IQWiG: Tagung "Die Rechtsverfassung der Bewertung von Leistungen durch den G-BA und das IQWiG - Kriterien, Methoden, Verfahren" am 26. & 27. April 2007 in Berlin; (<http://www.g-ba.de/informationen/aktuell/publikationen/tagung-rechtsverfassung/>; Abruf am 20.07.2007 17:25).

<sup>29</sup> FW Schwartz (Direktor der Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover): Strukturfragen des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach dem SGB V, Rechtstagung des G-BA und IQWiG am 26.04.2007 Berlin, Download der G-BA-homepage (<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2340/2007-04-27-Schwartz.pdf>, Folie 18, Zugriff 20.07.2007 15:25).

<sup>30</sup> N Black: Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. BMJ 1996; 312: 1215-1218.

<sup>31</sup> M McKee, A Britton, N Black, K McPherson, C Sanderson, C Bain: Methods in health services research: Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. BMJ 1999; 319: 312-315.

<sup>32</sup> R Francke, D Hart (Institut für Gesundheits- und Medizinrecht, Universität Bremen): Bewertungskriterien und -methoden nach dem SGB V. Rechtstagung des G-BA und IQWiG am 26.04.2007 Berlin, Download der G-BA homepage <http://www.g-ba.de/informationen/aktuell/publikationen/tagung-rechtsverfassung/>; Zugriff 21.07.2007 10:28

<sup>33</sup> PT Sawicki (IQWiG): Thesen des IQWiG. Bundesministerium für Gesundheit: Fachtagung zur Einführung der Kostennutzenbewertung am 18.06.2007 im BMG, Berlin.

<sup>34</sup> R Kunz, AD Oxman: The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. BMJ 1998; 317: 1185-1190.

<sup>35</sup> EMEA. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes Mellitus. CPMP/EWP/1080/00. London. 30.5.2002.

<sup>36</sup> Monnier L et al., Diabetes Care 2003; 23: 881-85.

<sup>37</sup> White JR et al., Clinical Diabetes 2003; 21/1: 14-21.

<sup>38</sup> EMEA. Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measure in the Evaluation of Medicinal Products. EMEA/CHMP/EWP/139391/2004. 27.7.2005

<sup>39</sup> FDA (US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration): Draft Guidance for Industry on Patient-reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to support labelling Claims. February 2006. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5460dft.pdf> (accessed 19.07.2007)

<sup>40</sup> Revicki DA: FDA draft guidance and health-outcomes research. Lancet 2007; 369: 540-54

FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims, February 2006.

#### **4.2.5 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)**

**Autoren:**

Herr Dr. med. Steffen Wahler

Herr Henning Thole

**Adresse:**

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

## **Stellungnahme zum Berichtsplan "Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1" - Auftrag A05-01**

### **Einleitung**

Am 27.06.2007 wurde der Berichtsplan „Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) über den Umweg der Veröffentlichung eines Amendments zur Anhörung gestellt. Wir begrüßen die Möglichkeit, mit einer Stellungnahme den Berichtsplan inklusive des Amendments zu kommentieren, und sehen bereits jetzt den Bedarf einer Änderung des Berichtsplans zur Anpassung an die gesetzlichen Forderungen.

Seite 1/5

### **Problemstellung**

Durch das am 1. April 2007 in Kraft getretene GKV-WSG werden substanzielle Änderungen an der Arbeit des IQWiG festgelegt. Diese gesetzlichen Forderungen werden von den Methoden des IQWiG in der aktuell gültigen Fassung nicht adressiert und können daher nicht erfüllt werden. Daraus ergibt sich eine Reihe von notwendigen Arbeitsschritten und Folgerungen:

- Die laufenden Verfahren müssen auf Konformität in Bezug auf das Gesetz geprüft werden. Eine solche Prüfung und Darlegung ist laut Schreiben des BMG vom IQWiG zu leisten.
- Ohne eine entsprechende Darlegung dieser Abweichungen und der bisher geleisteten Arbeitsschritte durch das IQWiG kann nicht nachvollzogen werden, wo nicht rechtskonforme Stellen existieren.
- Die Berichte müssen an der Stelle, an der sich die erste Verletzung der Erfüllung rechtlicher Vorgaben feststellen lässt, wieder aufgenommen werden, in der Regel also bei der Definition der Fragestellung / der Endpunkte und der Festlegung der Datenbasen.
- Ein weiterbearbeiten der Berichte ohne Erfüllung der vorgeannten Punkte stellt eine aktive Verletzung der Forderungen des GKV-WSG dar.

### **Verletzung gesetzlicher Forderungen**

#### **Mangelnde Beteiligung der (Fach-) Öffentlichkeit**

Nach § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V hat das IQWiG bei den Bewertungsverfahren *hohe Verfahrenstransparenz* und eine *angemessene Beteiligung* der in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten zu gewährleisten. Ferner spricht § 139a Abs. 5 von einer *Beteiligung*

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 20604-0  
Telefax 030 20604-222  
[www.vfa.de](http://www.vfa.de)

Hauptgeschäftsführerin  
Cornelia Yzer

*in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens.* Dabei hatte der Gesetzgeber auch die Beteiligung der Fachkreise und Betroffenen bei der Erstellung der Berichtspläne im Blick.<sup>1</sup> Das Methodenpapier Version 2.0 spricht auf S. 102 dagegen nur davon, die Definition der Zielkriterien „ggf. unter Einbeziehung externer Expertise und/oder Meinung“, in die dann einzelne Betroffene, Patientenvertretungs- und/oder Verbraucherorganisationen einbezogen werden sollen, zu leisten.

Im Berichtsplan finden sich weder Angaben dazu, wer bei der Erstellung einbezogen werden soll, noch zu welcher Zeit, zu welcher Thematik oder in welchem Umfang dies geschehen soll. Vor allem wird auch im Amendment nicht dargelegt, zu welchen Entscheidungen dies eine ggf. schon durchgeführte Beteiligung geführt hat bzw. was ggf. Ablehnungsgründe für Änderungsvorschläge waren.

**Seite 2/5**

Eine den gesetzlichen Kriterien gehorchende Beteiligung der (Fach-) Öffentlichkeit hat bislang nicht stattgefunden. Die möglicherweise stattgefundenene Beteiligung ist vollständig intransparent. Der existierende Berichtsplan erfüllt die gesetzlichen Vorgaben daher nicht. Das Vorgehen des IQWiG und der Berichtsplan sind an den entsprechenden Stellen zu korrigieren und an das geltende Recht anzupassen.

### **Nichteinhaltung methodischer Standards**

Über das zuvor gesagte hinaus verstößt der Berichtsplan gerade mit seinem Amendment gegen methodische Standards. Sowohl für Änderungen an Studienprotokollen als auch für Änderungen an Protokollen für Systematic Reviews gibt es internationale Maßstäbe wie das Cochrane-Handbook<sup>2</sup> und die ICH-Leitlinien<sup>3,4</sup>. Sowohl Cochrane-Handbook als auch ICH-Leitlinien zeigen hier die Gefahren einer Änderung von Berichtsplänen im laufenden Verfahren auf und warnen explizit vor dem damit verbundenen BIAS und so genannten „data driven questions“.

---

<sup>1</sup> Bundestagsdrucksache BT 16/3100, S. 151;

<http://dip.bundestag.de/btd/16/031/1603100.pdf> (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)

<sup>2</sup> Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 4.6, S. 63-64

<http://www.cochrane.org/resources/handbook/Handbook4.2.6Sep2006.pdf>,

(Zugriff: 17.07.07, 16:00 Uhr)

<sup>3</sup> ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice, Absatz 1.45, S. 10

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf> (Zugriff: 17.07.07, 16:00 Uhr)

<sup>4</sup> ICH E8: General Considerations for clinical trials, Absatz 3.2.3, S. 13,

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf> (Zugriff: 17.07.07, 16:00 Uhr)

Änderungen am Berichtsplan sind insbesondere in Bezug auf folgende Fragen zu begründen:

- Was ist der Grund für die Änderung?
- Erfolgt die Änderung, nachdem man bereits Daten aus den Studien kennt und die eine Beeinflussung darstellen, oder ist der Grund, dass etwas vergessen wurde?
- Passt die Suchstrategie weiterhin zur Fragestellung? (v.a. wenn die initiale Suche bereits durchgeführt wurde.)
- Ist die Datensammlung an die modifizierte Fragestellung angepasst?

Da der entsprechende Bericht des IQWiG seit über zwei Jahren in Bearbeitung ist, besteht hier die Möglichkeit, dass eine Änderung des Berichtsplans unter Kenntnis der Analyse erfolgt ist. Noch dazu erfolgte eine Recherche laut Darlegung im Berichtsplan (S. 13) bereits vor der Abfassung des Berichtsplans, so dass hier insgesamt unklar ist, wann welche Arbeitsschritte durchgeführt und Entscheidungen getroffen wurden.

Der Berichtsplan verletzt damit sowohl die Regelungen des GKV-WSG als auch internationale Methodik. Das zur Anhörung gestellte Material ist nicht beurteilbar, da keinerlei Begründungen für die Änderungen des Berichtsplans offen gelegt werden.

Besonders erschwerend kommt hinzu, dass mit der Veröffentlichung des Berichtsplans der Eindruck erweckt wird, dass sich dieser im Rahmen des geltenden Rechts befindet. Laut einer Festlegung<sup>5</sup> von Staatssekretär Dr. Schröder, BMG, hat das IQWiG aber dezidiert darzulegen, an welchen Stellen die Berichte des IQWiG das geltende Recht erfüllen. Diese vom IQWiG zu treffende Darstellung fehlt.

Eine Anhörung und Erörterung für dieses Verfahren kann den Forderungen des Gesetzes erst dann genügen, wenn in einem angemessenen Zeitraum *vor* der Anhörung die entsprechenden Informationen bekannt gegeben werden.

### **Bestverfügbare Evidenz statt nur RCTs**

Im Gegensatz zur bisherigen Vorgehensweise des IQWiG definiert das Konzept der Evidenzbasierten Medizin eine Betrachtung aller Evidenzklassen im Sinne der „best available Evidence“ und damit ausdrücklich auch der Evidenzklassen II - V.

Ausdrücklich soll bei fehlenden Daten oder der fehlenden Realisierbarkeit entsprechende Daten zu erheben, immer nächststrangige

---

<sup>5</sup> Brief von StS Dr. Schröder vom 22.06.2007 (Schreiben liegt dem IQWiG vor)

<sup>7</sup> Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung, Juli 2007; Ziffer 571. <http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Langfassung.pdf>, (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)



Evidenz einbezogen werden. Auch Meta-Analysen wurden vom IQWiG nicht berücksichtigt.

### **Anforderungen an Ein- und Ausschlusskriterien für Studien**

RCTs bergen systematische Probleme im Hinblick auf die externe Validität. In Bezug auf externe Validität sind RCTs nicht immer die „best available evidence“. Auch das SVR-Gutachten 2007 verweist darauf, dass der Nutzenbegriff über die absolute Wirksamkeit (efficacy) von Verfahren der Gesundheitsversorgung hinausgeht.<sup>7</sup> Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Ein- und Ausschlusskriterien im Berichtsplan nur auf RCTs fokussieren. Selbst das noch gültige - wenn auch nicht gesetzeskonforme - Methodenpapier 2.0 verweist darauf, dass alle Evidenzklassen in die Bewertung einfließen. Dies ist aber von vornherein ausgeschlossen, wenn die Literatur nicht einmal identifiziert wird, weil die vom IQWiG vorgenommene theoretische Festlegung zum Ausschluss aller anderen Evidenz außer RCTs führt.

Seite 4/5

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind durch aktive Beteiligung der im GKV-WSG genannten Gruppen zu definieren. Eine inhaltliche Bearbeitung des Auftrages ist erst danach möglich. Die Auswahl der Studien muss sich daran orientieren, ob die entsprechende (Teil-) Frage aus der jeweiligen Evidenz beantwortet werden kann, und nicht daran, ob sie theoretisch aus Informationen einer bestimmten Evidenzstufe beantwortet werden könnte.

### **Endpunkte und Themensplittung**

Im GKV-WSG werden materielle Kriterien benannt, die durch das IQWiG bei der Erstellung der Berichte besonders zu berücksichtigen sind. In den unter 3.3 im Berichtsplan definierten Endpunkten fehlen Endpunkte, die die Lebensqualität adressieren können. Die Fokussierung auf RCTs macht hier eine dementsprechende Betrachtung nahezu unmöglich, da dadurch gerade die Evidenzen ausgeschlossen werden, die Informationen zu Lebensqualitäts-Endpunkten liefern könnten.

Wie im aktuellen SVR-Gutachten dargelegt, sind aber gerade für eine Nutzenbewertung mehr und andere Endpunkte einzubeziehen, eine reine Beschreibung nur der „efficacy“ ist nicht ausreichend.<sup>8</sup> Konkret genannt werden die gesellschaftliche Akzeptanz (z.B. Legitimität, ethische und kulturelle Grundhaltungen), die Patientenpräferenzen sowie patientenbezogene Endpunkte (z.B. patient-reported outcomes). Da die Wirksamkeit durch die Zulassung be-

---

<sup>8</sup> Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung, Juli 2007; Ziffer 570ff. <http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Langfassung.pdf>, (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)



reits belegt ist, muss die Nutzenbewertung so ausgerichtet sein, dass die Kontextfaktoren, die den Nutzen beschreiben, betrachtet werden.

Um die vom Gesetz geforderten Nutzenaspekte in diesem Bericht abzubilden, sollte eine Definition der Fragestellung und der Endpunkte zusammen mit den vom Gesetz genannten zu Beteiligten erfolgen, optimalerweise in Form eines Scoping-Workshops.

Die Aufsplittung in verschiedene Themen (Typ1, Typ 2, Kurz- / langwirksam) führt hier zu weiteren Problemen, die sich letztlich in einer Ausblendung relevanter Fallkonstellationen und der Ungleichbehandlung zwischen den verschiedenen Verfahren äußern. Hierzu hat auch das BMG bereits dementsprechend Stellung genommen, in der es feststellte, dass eine umfassende Bewertung zu erfolgen habe.

Die Frage, ob und wie die verschiedenen Verfahren zum Diabetes zusammengefasst werden sollen, wird vom Berichtsplan nicht adressiert. Insbesondere ist unklar, wie mit der Problematik umgegangen werden soll, dass die verschiedenen Berichte zum Diabetes mit unterschiedlichen methodischen und inhaltlichen Verfahren durchgeführt wurden, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

## **Fazit**

Insgesamt entspricht der Berichtsplan nicht den gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich Beteiligung, Transparenz und internationale Methoden. Durch die zu eng gefasste Methodik kann keine Nutzenbewertung erfolgen.

Der Berichtsplan muss vor dem Hintergrund der neuen Regelungen des GKV-WSG vollständig überarbeitet werden.

Der zur Anhörung gestellte Berichtsplan muss erörtert werden. Gegenstand dieser Erörterung sollte ausschließlich sein, einen rechtskonformen Berichtsplan zu erstellen, um darauf basierend das entsprechende Verfahren durchführen zu können.

Berlin, 17.07.07

### **4.3    Stellungnahmen von Einzelpersonen**

#### **4.3.1   Herr Professor Dr. med. Peter Bottermann**

**Adresse:**

August-Macke-Weg 8  
81477 München

**Univ.-Prof. Dr. med. Peter Bottermann**  
August-Macke-Weg 8  
81477 München

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Bottermann  
August-Macke-Weg 8 81477 München

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

**EINGEGANGEN 26. Juli 2007**

Telefon: 089/ 74 44 28 30  
Telefax: 089/ 74 44 28 31  
E-Mail: [peter.bottermann@lrz.tu-muenchen.de](mailto:peter.bottermann@lrz.tu-muenchen.de)

München, Dienstag, 24. Juli 2007

**Auftrag A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ (die nachfolgenden Ausführungen gelten sinngemäss auch für den Auftrag A05-03 sowie die früheren Aufträge zur Beurteilung kurzwirksamer Analoginsuline bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

wie bereits bei den kurzwirksamen Analoginsulinen wird auch hier der Fehler gemacht, Insulinpräparationen selbst anstelle von Therapieregimen unter Verwendung unterschiedlicher Insulinpräparationen vergleichen zu wollen.

Die subkutane Applikation von Insulinpräparationen dient dem Ausgleich eines absoluten (Typ 1) oder relativen (Typ 2) Insulinmangels. Die Pharmakodynamik (gemessen an der Blutzuckersenkung, genauer der Verschiebung von Glucose aus dem zentralen Kompartiment in Gewebekompartimente) der einzelnen Insulinpräparationen wird durch deren Pharmakokinetik nach subkutaner Applikation bestimmt. Unterschiede in der Pharmakokinetik der einzelnen Insulinpräparationen sind allein (Einschränkung bei Detemir) durch deren Invasionsgeschwindigkeit nach subkutaner Applikation bedingt.

So genannte Insulinwirkprofile incl. Wirkdauer lassen sich als „Efficacy“ (Nomenklatur siehe Tabelle 1) einer Insulinpräparation ermitteln. Sie sind für alle Insulinpräparationen bekannt.

Zur Ermittlung der „Effectiveness“ (Nomenklatur siehe Tabelle 1) muss der Einsatz der einzelnen Insulinpräparationen in der täglichen Anwendung beobachtet werden. Eine Beurteilung ist dabei nur im Kontext der Gesamtsituation, d.h. der Einbindung in bestimmte Therapieregime möglich.

Die natürliche Insulinsekretion des Gesunden kann bekanntlich in zwei Komponenten aufgegliedert werden, eine – nahezu – kontinuierliche Sekretion zur Kompensation der kontinuierlichen Glucoseproduktion (Glykogenolyse, Glukoneogenese) und eine mahlzeitenabhängige, prandiale Insulinsekretion zur Verwertung der mit der Nahrung zugeführten Kohlenhydrate.

Nach subkutaner Injektion einer Insulinpräparationen fällt (vereinfacht ausgedrückt) der Blutzuckerspiegel entsprechend der Pharmakokinetik der Präparation ab.

Die Substitution der kontinuierlichen Insulinsekretion kann – im Prinzip – mit allen handelsüblichen Insulinpräparationen durchgeführt werden. Entsprechend der Pharmakokinetik der Insulinpräparation hat die Substitution zu erfolgen, d.h. bei Abdeckung des 24-Stunden-Basal-Bedarfs bei Verwendung eines z.B. unmodifizierten Normal (Regular) -Insulins mit 6-8, bei Verwendung eines NPH-Insulins mit vier und bei Verwendung einer kristallinen Insulinpräparation (in Deutschland – Rote Liste – nicht mehr im Handel) mit zwei subkutanen Injektionen pro 24 Stunden.

Ebenso lässt sich der prandiale Insulinbedarf – im Prinzip – mit jeder Insulinpräparation abdecken. Um ausgewogene Blutzuckerspiegel zu erreichen, muss der Patient „nur“ entsprechend der Pharmakokinetik der Insulinpräparation Nahrung zu sich nehmen, z.B. bei 3 mal täglicher Gabe eines unmodifizierten Normal (Regular)- Insulins sechsmal täglich, bei Verwendung eines langwirksamen Verzögerungsinsulins etwa im Zweistundenabstand.

Diesen prinzipiellen Überlegungen (mit jeder Insulinpräparation kann alles erzielt werden, wenn nur Insulin- und Glucose- Invasionskinetik exakt aufeinander abgestimmt sind,) steht die tägliche Erfahrung gegenüber, dass die Einengungen des Alltagsablaufs durch die vorgegebenen Kinetiken, d.h. das „Insulin-Diät-Korsett“ vom Patienten nur bedingt toleriert wird. (Um diese Propädeutik nicht noch weiter auszudehnen, soll auf die Darlegung „konventioneller Insulintherapie“ (CT) und „intensivierter Insulintherapie“ (ICT) verzichtet werden. Es sollte bereits klar geworden sein, dass die übliche Gleichsetzung von CT = schlecht und ICT = gut unlogisch ist.)

Die gewünschte Normalisierung der Blutzuckerwerte hängt also vom Vermögen des Patienten ab, den Forderungen des jeweiligen Therapieregimes zu folgen. Damit der Patient den Forderungen des jeweiligen Therapieregimes folgen kann, muss er zunächst eine suffiziente allgemeine Diabetikerschulung erhalten haben; darüber hinaus muss er in die mit dem gewählten Therapieregime verbundenen Erfordernisse eingewiesen worden sein und ein spezifiziertes Therapieschema erhalten haben.

(Nur Veröffentlichungen, in denen mit detaillierten Beschreibungen diesen Forderungen -unter dem Kapitel Versuchungsanordnung- nachgekommen wird, sind wissenschaftlich auswertbar. Ich kenne allerdings keine wissenschaftliche Veröffentlichung, in der spezifizierte oder gar individualisierte Anweisungen beschrieben sind; sinngemäße Angaben wie, „der Patient erhielt eine Schulung“ oder „.... wurde angewiesen, zwischen den Hauptmahlzeiten kleinere Zwischenmahlzeiten/ Snacks einzuhalten“ entsprechen dem nicht).

Darüber hinaus ist bekanntlich (KONRAD LORENZ) mit *Verstanden* nicht mit *Getan* gleichzusetzen, geschweige denn *immer Getan*. (Eine wissenschaftliche Veröffentlichung mit zusätzlicher Frequenzangabe des *immer Getan* ist mir ebenfalls nicht geläufig.)

Der Patient muss also nicht nur die mit einem Therapieregime gestellten Forderungen verstanden haben, sondern sie auch erfüllen und durchführen.

Es ist nun sattem bekannte alltägliche Erfahrung, dass Therapieregime, die weniger stark in ein „Insulin-Diät-Korsett“ einschnüren, vom Patienten eher befolgt werden und somit im Schnitt zu einer besseren Blutzuckereinstellung führen. Die Forderung nach Therapieregimen, die den Alltagsablauf des Patienten weniger stark einengen und somit größere Erfolgsaussichten bieten, eine bessere (normale oder wenigstens „normnahe“) Blutzuckereinstellung zu erreichen, haben vor mehr als zwanzig Jahren nach der Forderung nach rascher wirkenden kurzwirksamen und länger und gleichmäßiger wirkenden langwirksamen Insulinpräparationen geführt. Diesen Forderungen ist mit den zwischenzeitlich entwickelten kurz- und langwirksamen Analoginsulinen näher gekommen worden. Die alltägliche Erfahrung zeigt, dass mit Therapieregimen unter Verwendung von Analoginsulinen im Schnitt eine bessere Blutzuckereinstellung zu erzielen ist, da der Patient bei Verwendung dieser Insuline wegen geringerer Einengungen seines Alltagsablaufs den Forderungen der jeweiligen Therapieregime eher folgt oder eher folgen kann.

Letztlich lassen sich Therapieregime nur individuell in cross-over-Versuchen vergleichen. Als „Zielkriterium“ kann in Bezug auf den Patienten global nur die „Therapiezufriedenheit“ dienen, die wiederum kaum aus Antworten auf Detailfragen in Fragebögen entnommen werden kann, sondern nur als integraler Eindruck „besser“, „gleich“ oder „schlechter“ erfassbar ist. Als „Zielkriterium“ für den Arzt kann die erreichte HbA1c-Wertabsenkung dienen.

Dass es, je besser es gelingt, eine Normalisierung oder „Nahezu Normalisierung“ der Blutzuckerwerte zu erreichen und sich desto eher Entwicklungen typischer mikro- und makroangiopathischer Folgeerkrankungen vermeiden lassen, ist diabetologisches Allgemeingut und bereits seit etwa 10 Jahren nach Einführung der Insulintherapie beobachtet worden. Es sei dabei nur an die Namen JOSLIN und CONSTAM erinnert. Hinsichtlich neuerer Arbeiten sei auf die DCCT Studie (Mikroangiopathie) und die Nachfolgestudie EDIC (Makroangiopathie) verwiesen.

Die Diabeteseinstellung hinsichtlich der Entwicklung einer diabetischen Mikroangiopathie lässt sich am Surrogatparameter HbA1c-Wert beurteilen.

Dass ein HbA1c-Wert nur die Mittellage über einen zurückliegenden Zeitraum widerspiegelt, aber ohne gleichzeitige Angabe einer Hypoglykämie-Frequenz nichts über die Güte einer Diabetesbehandlung aussagt, ist ebenfalls zur Genüge bekannt.

#### Fazit:

Die in den Aufträgen zur Arzneimittelbewertung A05-01 und A05-03 sowie die in früheren Aufträgen zur Bewertung kurzwirksamer Insulin-Analoga formulierten Ansätze finden im luftleeren Raum statt und gehen an der Realität vorbei. Die „Efficacy“ aller zugelassenen Insulinpräparationen ist bekannt (sonst wären sie nicht zugelassen worden). Eine „Effectiveness“ einzelner Insulinpräparationen lässt sich nicht isoliert beurteilen. Beurteilbar ist nur die „Effectiveness“ einzelner Therapieregime, in denen unterschiedliche Insulinpräparationen verwendet werden. Die „Effectiveness“ eines Therapieregimes kann -aus Sicht eines Patienten- an einer globalen Aussage über die Therapiezufriedenheit/ Lebensqualität, -aus Sicht eines Arztes- an der erreichten Güte der Blutzuckereinstellung gemessen werden. Alle Erfahrungen (SACKETT, IV a) sprechen dafür, dass Therapieregime unter Verwendung kurz- und/oder langwirksamer Insuline eine höhere „Effectiveness“ aufweisen.

Ob die sich bei reinen Kostenvergleichsberechnungen („Efficiency“; Nomenklatur siehe Tabelle 1) möglicherweise ergebenden höheren Kosten des einen oder anderen Therapieregimes aufgewendet werden sollen, d.h. einer Minderheit von Versicherten ein bestimmtes Maß an „Lebensqualität“ oder „Lebenserwartung“ zu Lasten der Mehrheit der Versicherten zugestanden werden soll oder nicht, muss die Solidargemeinschaft bzw. die sie vertretende Executive (oder aber Legislative?) entscheiden.

---

Die vorstehenden Ausführungen erübrigen ein weiteres detailliertes Eingehen auf den Auftrag A05-01. Dennoch sei auf einige erhebliche handwerkliche Fehler aufmerksam gemacht:

Zu Seite 4: Es ist unsinnig/ falsch, mittellang (intermediär)- und langwirksame Insuline unter „langwirksam“ zusammenzufassen. Allein die Nomenklatur lässt bereits (auch für den medizinischen Laien) erkennen, dass offensichtlich Unterschiede in der Wirkdauer von Insulinen bestehen müssen; sonst wäre man nicht auf den Gedanken verfallen, zwischen kurz-, mittellang (intermediär) und langwirksam zu unterscheiden. Entsprechend sind die zur Verfügung stehenden Insuline auch in der „Roten Liste“ zugeordnet. Etwa 10 Jahre nach Entdeckung und Einführung des Insulins in die Therapie standen erstmals „Verzögerungsinsuline“ zur Verfügung. Es gelang mit galenischen Mitteln, den Abstrom des Insulins aus dem subkutanen Spritzdepot in die Blutbahn zu verzögern und auf diese Weise eine unterschiedlich lang andauernde blutzuckersenkende Wirkung aufrecht zu erhalten. Entsprechend dem angewandeten Verzögerungsprinzip wird seitdem zwischen galenisch unverändertem Normalinsulin und Verzögerungsinsulinen unterschieden, wobei die Verzögerungsinsuline wiederum in mittellang (intermediär)- und langwirksame Insuline eingeteilt werden. (siehe hierzu Tabellen 2 und 3)

Der didaktischen Klarheit wegen sollte deswegen der Begriff „langwirksam“ in Hinsicht auf ein Behandlungsziel („...die vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängige Versorgung mit geringen Mengen Insulin“) nicht anders als allgemein üblich verwandt und definiert werden.

Der didaktischen Klarheit wegen sollte zudem der Begriff „Basalrate“ hier nicht gebraucht werden. Der Begriff „Basalrate“ wird für die kontinuierliche Insulinabgabe einer Insulinpumpe bei Insulinpumpentherapie verwendet. Hier aber ist von einer Insulinsubstitutionstherapie mit subkutanen Insulininjektionen mittels Spritze die Rede, bei der der Abstrom des Insulins bei „Verzögerungsinsulinen“ von der galenischen Präparation abhängig ist. Statt „Basalrate“ sollt besser von einer Nachahmung der vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängigen stetigen Versorgung des Organismus mit Insulin durch eine kontinuierliche Insulinsekretion mit Insulinpräparationen gesprochen werden.

Nicht nur der didaktischen Klarheit wegen, sondern wegen des einer jeden Insulinsubstitution zugrunde liegenden Prinzips sei darauf hingewiesen, dass mit jeder Insulinpräparation, gleichgültig wie sie in der „Roten Liste“ eingeordnet ist, eine stetige Versorgung mit geringen Mengen Insulin möglich ist, wenn man das Insulinpräparat nur seiner Invasionshalbwertszeit entsprechend subkutan injizieren würde; (gilt allerdings bei Detemir wegen der unterschiedlichen

Verteilungskompartimente nur mit gewissen Einschränkungen). Wenn man als Einsatzziel „die....stetige Versorgung mit geringen Mengen Insulin“ festlegt, kann man unter diesem Ziel jede Insulinpräparation, unabhängig von der Einordnung als kurz-, mittellang (intermediär)- oder langwirksam subsumieren. Die stetige Versorgung mit geringen Mengen Insulin zur Substitution der Basalsekretion lässt sich mit 6-8 maliger Gabe eines kurzwirksamen Normalinsulins, mit viermaliger Gabe eines mittellang (intermediär) wirkenden NPH-Insulins und einer zweimaligen Gabe eines kristallinen Insulins (z.B. Ultratard, nicht mehr im Handel) pro 24 Stunden erreichen.

Der Satz auf Seite 4 unten/ Seite 5 oben mit Gleichsetzung von NPH-Insulin und Ultralente als langwirksame Insuline ist schlicht falsch. NPH-Insulin ist ein mittellang (intermediär) wirkendes Verzögerungsinsulin mit einem Wirkungsmaximum nach 4 (bis 6) Stunden nach subcutaner Injektion. Ultralente ist ein langwirksames Verzögerungsinsulin ohne eindeutig nachweisbares Wirkungsmaximum (- und im übrigen in Deutschland laut „Roter Liste“ schon lange nicht mehr im Handel).

Zu „Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1“ (Seite 6), letzter Satz, „Da insulinspezifische nützliche oder schädliche Effekte nicht ausgeschlossen werden können, ist die alleinige Verwendung des HbA1c-Wertes zur Nutzenbewertung der Analoga allerdings unzureichend“, darf ich die Ausführungen meines Schreibens vom 10. Oktober 2005 an Sie wiederholen. Hier werden zwei Entitäten so eng bei einander gebracht, dass die Gefahr besteht, dass sie nicht auseinander gehalten werden. Zum einen handelt es sich um diabetesspezifische (ich weiß auch, dass „diabetesspezifisch“ nicht richtig ist, benutze diesen Ausdruck aber hier aus didaktischen Gründen) mikrovaskuläre Folgeerkrankungen, zum anderen, um mögliche, nicht mit dem Blutzucker senkenden Effekt zusammenhängende, sondern substanzspezifische sonstige, evtl. unerwünschte, Effekte, die erst nach längerer Anwendung erkennbar werden könnten. (Das ist eine allgemeine Aussage, die für jedes Medikament gilt.) Daher sollten die Begriffe „Nutzenbewertung“, „HbA1c-Wert“ und „unzureichend“ nicht in einem Atemzug genannt werden, da es sich um zwei unterschiedliche Gegebenheiten handelt. Für die „Nutzenbewertung“ hinsichtlich Vermeidung mikrovaskulärer Folgen ist der HbA1c-Wert dienlich, für die „Nutzenbewertung“ (gemeint ist wohl die Nichtnutzen-Bewertung) substanzspezifischer sonstiger Effekte von Analoginsulinen unbrauchbar.

Im Amendment 1 zum Berichtsplan (Seite 2) wird eine Änderung im Abschnitt 2 „Ziel der Untersuchung“ zur Nutzenbewertung angegeben.

Statt „.....einer Behandlung mit einer langwirksamen, auf Humaninsulin basierenden Insulinzubereitung“ heißt es jetzt „.....einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin“. Offensichtlich haben die Autoren erkannt, dass der Vergleich eines langwirksamen Insulinanalog mit einem mittellang(intermediär) wirksamen NPH-Insulin ein Vergleich von Äpfeln mit Birnen wäre. Bei der jetzt vorgenommenen „Verschlimmbesserung“ ist die Formulierung des Satzes im Wortlaut zwar weniger angriffig, bedingt nun aber den Vergleich von Äpfeln nicht nur mit Birnen, sondern mit jeglichen Obstsorten. Auf Seite 3 des Amendment 1 werden – um beim Obstvergleich zu bleiben – wieder Birnen angeführt. (In Deutschland stehen dabei laut Roter Liste unter Verzögerungsinsulinen neben langwirksamen Insulinanalog nur noch mittellang(intermediär) wirksame NPH-Insuline als Humaninsuline zur Verfügung.)

Auf weitere Ausführungen zu Ungereimtheiten sei zur Vermeidung ermüdender Langatmigkeit verzichtet.

Mit freundlichen Grüßen,

A handwritten signature in black ink, reading 'P. Bottermann'. The signature is written in a cursive style with a large, stylized 'P' and 'B'.

Prof. Dr. Peter Bottermann



## **Efficacy**

–Nachweis der klinisch pharmakologischen Wirkung

## **Effectiveness**

–Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

## **Efficiency**

–Berücksichtigung der verfügbaren Ressourcen

Zierenberg: Med Klin 2005;100:839-52

Tab. 1

# Insulinpräparationen

Unmodifiziert	Modifiziert
Normal-/ Regulär-Insuline („Alt-Insulin“)	Galenische Veränderungen (Depot- oder Verzögerungsinsuline)

## Wirkdauer

kurz

6-8 Std.

## Wirkdauer

*abhängig vom Verzögerungsprinzip*

mittellang

(intermediär)

12-20 Std.

lang

20-30 Std.

---

Wirkdauer abhängig von Dosis und individuellen Gegebenheiten;  
häufig länger

## **Insuline und Insulin-Analoga**

### **12.B.1.1.1. Kurzwirksame Insuline (Wirkdauer 2 - 8 h)**

#### **12.B.1.1.1.1. Humaninsuline**

#### **12.B.1.1.1.2. Insulin-Analoga (Wirkdauer 2-5 h)**

#### **12.B.1.1.1.3. Tierische Insuline (*unbesetzt*)**

### **12.B.1.1.2. Intermediärwirksame Insuline (Wirkdauer max. 24 h)**

#### **12.B.1.1.2.1. Humaninsuline**

#### **12.B.1.1.2.2. Insulin-Analoga**

#### **12.B.1.1.2.3. Tierische Insuline (*unbesetzt*)**

### **12.B.1.1.3. Langwirksame Insuline (Wirkdauer >24-36 h)**

#### **12.B.1.1.3.1. Humaninsuline (*unbesetzt*)**

#### **12.B.1.1.3.2. Insulin-Analoga (Wirkdauer 24 h)**

#### **4.3.2 Herr Professor Nick Freemantle, PhD**

**Adresse:**

University of Birmingham  
Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK

Stellungnahme zu Amendment einschließlich Berichtsplan „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ (A05-01)

Prof. Nick Freemantle

Vielen Dank für die Gelegenheit zur Kommentierung des Berichtsplans zu „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“. Ich habe einige Kommentare, die sich hoffentlich als hilfreich für Sie und diese wichtige Arbeit erweisen.

Erstens ist die Hypoglykämierate richtiger Weise als Outcome-Parameter von Interesse und Wichtigkeit identifiziert. Im Berichtsplan ist es jedoch unklar wie genau die Hypoglykämierate adressiert werden wird. Das Risiko einer Hypoglykämie ist *ceteris paribus* abhängig vom Grad der erreichten Blutzuckerkontrolle, wobei eine schlechtere Blutzuckerkontrolle mit weniger Hypoglykämien assoziiert ist und vice versa. Daher muss die Hypoglykämierate in irgendeiner Weise in Abhängigkeit der Blutzuckerkontrolle dargestellt werden. Die dazugehörigen Daten sind nicht direkt aus randomisierten kontrollierten Studien zu entnehmen, jedoch aus weitergehenden Analysen dieser Studien. Die verfügbaren Studien wurden aus dem Blickwinkel erstellt eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Standardtherapien aufzuzeigen und werden daher nicht notwendigerweise die gleiche Blutzuckerkontrolle erreicht haben. Eine Analyse der aggregierten Daten der Studie (basierend auf der mittleren erreichten Blutzuckerkontrolle und der Anzahl der beobachteten hypoglykämischen Ereignisse) könnte informativ sein, sie birgt jedoch das Risiko eines ökologischen Trugschlusses und ist statistisch ineffizient. Die am besten geeignete Analyseform wäre daher in der Tat eine Metaanalyse der individuellen Patientendaten, in die individuelle Patientendaten aller verfügbaren relevanten randomisierten Studien einfließen, in denen der Unterschied im Risiko für hypoglykämische Ereignisse in einer Analyse abgeschätzt wurde, in der auch die Blutzuckerkontrolle auf individueller Patientenebene als Kovariable eingeschlossen wurde. Weiter Analysen für alle hypoglykämischen Ereignisse, sowie für schwere Hypoglykämien sollten in Erwägung gezogen werden.

Zweitens, und in Zusammenhang mit dem ersten Punkt, erscheint es aus dem Berichtsplan ersichtlich zu sein, dass das IQWiG beabsichtigt für die Abschätzung der relevanten Behandlungseffekte ausschließlich randomisierte Studien einzuschließen. Während Randomisierung äußerst wichtig ist um Bias zu vermeiden, so können Daten randomisierter Studien in verschiedenen Formen vorliegen. In der evidenz-basierten Medizin wird ein gut durchgeführter systematischer Review zurecht als eine Studienart angesehen, die eine höhere Evidenz als einzelne randomisierte Studien liefert (z.B. Gyatt et al. 2000). Derartige systematische Reviews stellen zum Beispiel Metanalysen mit individuellen Patientendaten dar. Sie können im Vorfeld geplant werden und somit hochinformativ und sogar konfirmatorisch sein (z.B. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration 2000; Antithrombotic Trialists 2002). Derartige Arbeiten scheinen jedoch laut Berichtsplan nicht berücksichtigt zu werden, solange nicht individuelle Patientendaten direkt dem IQWiG zur Verfügung gestellt werden, was aus ethischen und kommerziellen Gründen häufig nicht möglich sein wird.

Sicherlich werden Metanalysen mit individuellen Patientendaten keine oder nur wenig Zusatzinformation zu Einzelstudien besteuern, aber besonders in Anbetracht komplexerer Situationen (wie Hypoglykämierate und Blutzuckerkontrolle, oder zum Beispiel auch bei Malaria-Präparaten, wo die Wirksamkeit von der Resistenzrate oder einem regional variierenden oder von sonstigen Umständen abhängenden Infektionsrisiko beeinflusst wird) macht es zumindest aus meiner Sicht Sinn sie zu berücksichtigen anstatt sie von vornherein auszuschließen.

Der letzte Punkt bezieht sich auf die Berücksichtigung von langfristigen Outcomes bei der Einschätzung des Wertes verschiedener Therapien und die Nicht-Berücksichtigung des Nutzens des HbA1C als Surrogat-Parameter der Blutzuckerkontrolle. Dies ist überraschend, und viele würden es als wahrscheinlich erachten, dass dies zu einem beträchtlichen Schaden für die Patienten führt. Dies steht auch im Widerspruch zu anderen evidenz-basierten Institutionen wie z.B. NICE in Großbritannien. Es ist auch recht unwahrscheinlich, dass derartige Studien durchgeführt werden können, da die ethischen Voraussetzungen gegeben

Nick Freemantle

sein müssen, dass eine schlechte Kontrolle bei Teilnehmern randomisierter Studien ausgeschlossen ist. HbA1c ist als grundsätzlicher Marker der Diabetes-Kontrolle etabliert und wird auch im Zulassungsprozess breit eingesetzt. Im Allgemeinen werden Patienten Zielwerte für den HbA1c zugeordnet und in Großbritannien werden den behandelnden Ärzten Anreize gesetzt gute Werte dieses Parameters beim Patienten zu erreichen. Der Zusammenhang zwischen HbA1c und langfristigen Ereignissen wurde in einer Reihe randomisierter Studien gezeigt, wegweisend in UKPDS (1998) und DCCT (1993). Weitere randomisierte Studien wie die kürzlich publizierte „PROactive-Studie“ (2005) liefern wichtige unterstützende Evidenz, die – wenn auch nicht alleine – die abschließende Schlussfolgerung unterstützen, dass ein starker Zusammenhang zwischen HbA1c-Wert und dem Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen besteht. Daher sollte HbA1c als validierter Surrogatparameter in der Versorgung von Diabetes-Patienten angesehen werden. In Anbetracht der schlechten Versorgung von Diabetikern und dem mit einer schlechten Versorgung assoziierten Risiken erscheint es pervers zu verlangen, dass Interventionen wiederholt die Verbindung zwischen Diabeteskontrolle und Outcome aufzeigen müssen, anstatt einfach eine bessere Blutzuckerkontrolle nachzuweisen, da dies die Verfügbarkeit neuer Produkte (so sie denn einen Wirksamkeitsvorteil haben) für die jetzige Generation von Personen mit Diabetes verhindert.

Nik Imm

## References

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86

Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955-64

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland A, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89

Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV: Evidence based medicine, principles for applying the users guides to patient care. *JAMA* 2000; 284: 1290-6

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53

Nuk 

#### **4.3.3 Frau Dr. Marlies Herbold**

**Adresse:**

Brückenstr. 72 d  
65719 Hofheim



**Dr. rer. biol. hum. Marlis Herbold**  
**Brückenstraße 72d**  
**65719 Hofheim**

**Hofheim, 25. Juli 2007**

**Berichtsplan zu dem IQWiG-Auftrag A05-01**  
**„Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ1“**

**Stellungnahme zu den Abschnitten „3.4 Studientypen“ und „3.6 Ein-/Ausschlusskriterien**

Laut vorliegendem Berichtsplan A05-01 sollen „für den zu erstellenden Bericht ... ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen“

Dies ist ein Widerspruch zu den Vorgaben des Methodenpapiers, dass die bestmögliche Evidenz Berücksichtigung finden soll.

Meta-Analysen (insbesondere solche von Studien mit gepoolten Patientendaten) weisen oft einen noch höheren Evidenzgrad auf als der jeweilige Studientyp allein. Dies gilt insbesondere auch für RCTs.

Aber auch andere Studientypen wie zB Beobachtungsstudien können wichtige Erkenntnisse zur (Kosten-)Nutzen-Bewertung liefern.

Dies sollte im Berichtsplan bei der Studiena Auswahl in Abschnitt 3.4 und dem Einschlusskriterium E5 in Abschnitt 3.6 Berücksichtigung finden.

Literatur:

Anonymus, *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18.04.2006) § 18 S16-17*. 2006, Gemeinsamer Bundesausschuss: Siegburg / Berlin

<sup>1</sup> SIGN, SIGN 50: A guideline developers' handbook Section 6.1: Synthesing the evidence. 2000, Scottish Intercollegiates Network

[<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section6.html>; Zugriff 15.07.2007 14:58]

#### **4.3.4 Herr Professor Dr. med. Walter Lehmacher**

**Adresse:**

Institut für medizinische Statistik,  
Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln  
Joseph-Stelzmann-Straße 9  
50931 Köln



Köln, 23.07.2007

**Institutsdirektor:  
Univ.-Prof. Dr. Walter Lehmacher**

Telefon: +49 221 478 6500  
Telefax: +49 221 478 6520  
Walter.Lehmacher@Uni-Koeln.de

Prof. Dr. L.

## **Berichtspläne zu den Berichten**

**„Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt“**

**„Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“**

**„Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

**des IQWiG**

## **Stellungnahme zur Ergänzung der Studienformen**

In den o. g. Berichtsplänen lautet der jeweils letzte Satz des Abschnitts „3.4 Studientypen“:  
„Für den zu erstellenden Bericht werden ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen“.

Dies sollte auch um Metaanalysen mit individuellen Patientendaten (IPD) ergänzt werden.

Begründung: Derartige Metaanalysen können mangels Zugriff auf die Rohdaten der einzelnen Studien anders als übliche Metaanalysen, die auf publizierten Aggregat-Daten basieren, in der Regel nicht vom IQWiG selbst durchgeführt werden. Andererseits stellen solche Metaanalysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Medizinischen Statistik die bestmögliche Art der Metaanalysen dar; vergleiche dazu das Standardwerk von Egger et al., 2001, oder auch den aktuellen Übersichtsartikel von Sutton & Higgins, 2007, wo es

heißt „Collecting IPD from original study investigators is widely regarded as the gold standard approach to meta-analysis.“ Auch im letzten Satz des Abschnitts 1.21 des Methodenpapiers des IQWiG heißt es dazu: „Aufgrund der hohen Anfälligkeit für Verzerrungen, die bei Analysen basierend auf aggregierten Daten auch nicht durch Adjustierung ausgeglichen werden können, sind hier gesicherte Schlussfolgerungen nur auf der Basis individueller Patientendaten möglich [10].“

Prof. Dr. W. Lehmacher

#### Literatur:

Egger M, Smith GD, Altman DG (Hrsg), 2001: Systematic Reviews in Health Care – Meta-Analysis in context. 2. Aufl. BMJ Books, London

IQWiG, 2006: Methoden. Version 2.0. Köln

Sutton AJ, Higgins JPT, 2007: Recent Developments in Meta-Analysis. Statist Med (im Druck); online-Version DOI: 10.1002/sim.2934 [www.intersciencewiley.com](http://www.intersciencewiley.com)

#### **4.3.5 Herr Professor Dr. med. Jürgen Sadow**

**Adresse:**

An der Linde 2

61479 Glashütten Oberems

Stellungnahme zu A05-01 Berichtsplan und Amendment-1 Prof. Dr. Juergen Sandow

Es wird Stellung genommen zum Berichtsplan „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ mit den Ergänzungen durch Amendment-1. Der Berichtsplan (Oktober 2005) weist erhebliche Probleme hinsichtlich der Methodik auf, die eine Aktualisierung durch das Amendment (Juli 2007) erfordert haben. Das wesentliche Problem des Berichtsplans (BP) ist die nicht ausreichend begründete Festlegung von Publikationen und Studien, die in die Bewertung eingehen sollen. Das Amendment (A1) berichtigt vorliegend einige inhaltliche Fehler und Unklarheiten des Berichtsplans, Dies erscheint nicht genügend im Hinblick auf die in wesentlichen Teilen nicht zutreffende oder unzureichender wissenschaftliche Begründung der Studienauswahl.

### **Zum Berichtsplan (Amendment 1 berücksichtigt)**

(Seite 4) Die blutzucker-senkende Behandlung wird bei Patienten mit Diabetes Typ 1 mit Insulin durchgeführt unter Kontrolle der Blutzuckerwerte, für die Beurteilung der Langzeitwirkung werden herangezogen der HbA1c (mittlerer Blutzucker), der Nüchternblutzucker, der postprandiale Blutzucker und Tagesprofile der Blutzuckerwerte (mehrfacher Selbst-Messungen oder geeignete Meßverfahren). Die nachhaltige Blutzuckersenkung führt nach dem vorliegenden Erkenntnisstand zu einer Reduktion mikrovaskulärer und makrovaskulärer Komplikationen. Die entsprechende Literatur-Übersicht im Berichtsplan soll erweitert und aktualisiert werden, Die allgemeine Diskussion von Insulinanaloga soll ersetzt werden durch eine spezifische Diskussion der langwirksamen Insuline Glargin und Detemir.

(Seite 6) Die wissenschaftliche Evidenz hinsichtlich der Auswirkung einer langfristigen intensiven Blutzuckersenkung mit Insulin auf die Häufigkeit mikrovaskulärer Komplikationen liegt vor [zitiert wird nur Oduneye 2005]. Hier kann auch die Evidenz für Reduktion makrovaskulärer Komplikationen mit einer systematischen Literaturanalyse belegt werden. Hinsichtlich der Surrogatparameter sind zu nennen HbA1c, Nüchternblutzucker, postprandialer Blutzucker und Tagesprofile des Blutzuckerverlaufs. Dem sind gegenüberzustellen zum Beispiel die Hypoglykämien (Häufigkeit und Schweregrad). Der Berichtsplan ist an dieser Stelle zu präzisieren, ein allgemeiner Hinweis auf insulinspezifische nützliche oder schädliche Effekte ist unzureichend. Die Literatur zu einer aktuellen Metaanalyse ist beigefügt [Stettler et al 2006]

Es ist nicht ersichtlich (fehlende Begründung), warum in den Studien der Zusammenhang zwischen Langzeitwirkung auf die Einstellung des Blutzucker und Häufigkeit bzw. Schweregrad von Hypoglykämien nicht in der einzelnen Studie geprüft werden kann, sondern mit dem Hinweis auf eine mögliche systematischen Verzerrung der Ergebnisse

durch Einflußnahme auf das Studienprotokoll die Prüfung in Frage gestellt oder unterlassen wird mit dem Hinweis, daß die Studienqualität gemindert sei. Hier wird Bezug genommen auf die Abschlußberichte zu den kurzwirksamen Insulinanaloga, wo das Verfahren der Bewertung von Hypoglykämien grundsätzlich durch das Institut in Frage gestellt wurde. In einer Neufassung des Berichtsplans ist zu begründen, welche Verfahren zur Bewertung von Hypoglykämien nach Auffassung des Instituts anwendbar sind. Es soll Gegenstand der Bewertung sein, sowohl die erreichte Einstellung des Blutzucker durch Glargin oder Detemir zu vergleichen mit der entsprechenden Wirkung eines Human-Verzögerungsinsulins (i. d. R. NPH-Insulin), als auch in den konkreten einzelnen Studien die Beziehung zwischen Blutzuckersenkung und Hypoglykämie-Häufigkeit anhand der Publikationen oder Studiendaten zu bewerten. Diese Beziehung von Blutzuckersenkung und Hypoglykämie-Häufigkeit kann auch für Publikationen analysiert werden, die nicht dem Schema des randomised controlled trial (RCT-24), wie es vom Institut bislang ausschließlich für die Auswertung vorgesehen ist. Es geht damit wichtige Evidenz zur Nutzen-Schadenbewertung langwirksamer Insulinanaloga verloren, die für die Bewertung von Bedeutung ist.

(Seite 5) Die tatsächlich beobachteten Profile blutzucker-senkender Wirkung der zugelassenen Arzneiformen sind zu beschreiben (systematische Literaturanalyse), unter Verwendung aktueller Übersichtsarbeiten. Die pharmakologischen Vorteile sind bekannt, nachgewiesen und beschrieben.

(Seite 6) Gegenstand des Auftrags ist die klinische Bewertung („Nutzen-Schaden-Abwägung“). Soweit zur Verwendung von HbA1c als Surrogat-Parameter Stellung genommen wird sollen aktuelle Übersichtsarbeiten zitiert werden. Die Bewertung der pharmakologischen Eigenschaften der Insulinanaloga ist nicht Gegenstand des Auftrags. Die im Berichtsplan zur Pharmakologie zitierte Literatur ist zufällig ausgewählt und unvollständig. Eine summarische Diskussion der Insulinanaloga ist fehl am Platz, die Bewertung der Arzneistoffe durch die Zulassungsbehörden liegt vor. Aktuelle Publikationen zu präklinischen Mitogenitäts-Untersuchungen in vitro liegen vor und sollen im Literaturteil benannt werden, soweit die Evidenz im Bericht angesprochen wird [Staiger et al 2007, Erbel et al 2007]. Eine weitere Diskussion hinsichtlich einer Auswirkung der IGF Aktivität des Humaninsulin ist nicht Gegenstand des Auftrags. Bei der "Nutzen-Schaden Abwägung" ist es nicht Aufgabe des IQWiG, hypothetische zukünftige Risiken vorzustellen. Die Beschreibung von Langzeiteffekten einer Behandlung mit Insulinanaloga (Glargin, Detemir) im Vergleich zu einer Behandlung mit Human-NPH-Insulin erfolgt in den klinischen Studien und wird durch Auswertung der Studien erfaßt. Eine Publikation zu den Ergebnissen der Retinopathie-Untersuchungen bei Behandlung mit Glargin liegt vor [Davis et al 2007], eine entsprechende mehrjährige Studien wurde abgeschlossen und ist in Auswertung.

(Seite 8) Durch das Amendment (A1) sind Berichtigungen ausgeführt (Definition von NPH Insulin). Hinsichtlich der zusätzlichen prandialen blutzucker-senkenden Behandlung (kurzwirksames Insulin oder Humaninsulin) ist es zweckmäßig, die vorhandene Evidenz zu bewerten ohne Berücksichtigung der Frage, ob die Zusatz-Medikation auch in Deutschland zugelassen sei. Auch Studien bei denen ein Kombinations-Insulin als Komparator verwendet wurde liegen vor, die Bewertung der Studienergebnisse ist möglich. Eine wissenschaftliche Begründung im Berichtsplan ist erforderlich, falls diese Studien von der Bewertung ausgeschlossen werden.

(Seite 9) Die Änderung der Beschreibung von Zielgrößen (A1) vermittelt keine wesentliche Verbesserung. Eine Gewichtung der Zielgrößen hinsichtlich spezifischer Studiendauer (je Zielgröße) ist nicht erkennbar, im Berichtsplan soll definiert wird, welche Studiendauer jeweils geeignet erscheint, also randomised clinical trials of at least 24 months (RCT24) oder auch kürzere Studiendauer (z. B. Auftreten schwerer Hypoglykämien in den ersten 12 Wochen der Behandlung RC-12, ketoazidotisches Koma oder auch stationäre Behandlung RCT- 12). Die Zielgröße Erblindung ist zu erweitern hinsichtlich Veränderung des Augenbefunds (Visus-Verschlechterung, Veränderung des Retina-Befundes), wenn solche Studienergebnisse vorliegen. Der Begriff stationäre Behandlung jeglicher Ursache ist fragwürdig, wenn es sich um stationäre Behandlung aus Diagnosen handelt, die nicht mit der Diabeteserkrankung in Verbindung stehen. Die Zielgröße "Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie" bleibt undefiniert, die entsprechende Symptomatik ist vielfältig und muß im Berichtsplan definiert werden, falls diese Zielgröße verwendet werden soll.

(Seite 10) Im Berichtsplan wird ausgeführt "Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen". Die vorgetragene Begründung für die ausschließliche Verwendung von RCT-24 überzeugt nicht, je nach Art der betrachteten Zielgrößen (Amendment Seite 7) kann auch eine kürzere Studiendauer und ein anderer Studientyp wesentliche Evidenz beitragen, z. B. für die Häufigkeit von Hypoglykämien - insbesondere schwerer Hypoglykämien - oder für die Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie (die sich besonders rasch ändert während der anfänglichen Einstellung unter Verwendung eines langwirksamen Insulin, wenn die Titration auf einen norm-nahen Zielwert angestrebt wird). Dies ist in verschiedenen Studien beschrieben als Algorithmus zur Dosisanpassung bei Therapiebeginn, der für eine rasche und wirksame Einstellung verwendet wird.

(Seite 11) Bei den Einschlusskriterien ist nicht ersichtlich, warum bei Cross-over Studien die Behandlungsdauer pro Periode auf 24 Wochen festgelegt werden soll. So würde z. B. Ashwell et al 2006 von der Bewertung ausgeschlossen [Anlage]. Für eine Reihe von Fragestellungen der Anwendung von Glargin oder Detemir sind Studienperioden von 12 Wochen für den Erkenntnisgewinn zu verwenden und für die entsprechende Zielgröße



geeignet. Die Begründung durch Bezugnahme auf das EMEA-Dokumente „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus (108000en)“ überzeugt nicht. Das Dokument führt aus „Study duration should be of at least 4 weeks with each insulin preparation with crossover designs, and usually up to 3 months in parallel design“. Auch hier ist die tatsächlich vorhandene Evidenz (Publikationen) zu bewerten, eine willkürliche Festlegung der Studienperioden bei Cross-over Studien auf 24 Wochen führt zum Erkenntnisverlust und zu einer systematischen Verzerrung der Bewertung. Für Studien in der Pädiatrie schließlich sind die stringenten Einschlußkriterien ungeeignet, weil die Mehrzahl der Studien dann von der Bewertung ausgeschlossen wird [als Beispiele Colino et al 2005 und Garcia-Garcia et al 2007].

(Seite 11) Wegen der Ausschlußkriterien (A 1 tierexperimentelle Studien) wird noch einmal darauf hingewiesen, daß die Bewertung der präklinischen Untersuchungsbefunde durch die Registrierungsbehörden EMEA und FDA vorliegt und eine Diskussion der in der Vergangenheit angesprochenen mitogenen Wirkung einzelner Insulinanaloga nicht Gegenstand der Bewertung im Auftrag A05-01 oder A05-03 ist. Hierzu liegen neue Publikationen und Übersichtsarbeiten vor, die im Literaturverzeichnis benannt werden können [Staiger et al 2007, Erbel et al 2007, Zib and Raskin 2006].

(Seite 15) Es ist hinsichtlich der Verwendung von Metaanalysen darauf hinzuweisen, daß entsprechende Publikationen zu den langwirksamen Insulinanaloga vorliegen [z.B. Rosenstock et al 2005 hinsichtlich Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetes] und Gegenstand der Bewertung sein können, da hier ein wesentliche Erkenntnisgewinn zu erwarten ist. Eine zusätzliche Metaanalyse der Einzel-Ergebnisse durch das Institut zum Vergleich der Ergebnisse ist vorstellbar. Eine Subgruppenanalyse der Auswirkung einer zusätzliche blutzucker-senkenden Therapie kann für die Bewertung hilfreich sein, dagegen ist die Subgruppenanalyse nach unterschiedlichen Diabetes-Definitionen nicht hilfreich, daß keine allgemeingültige Definition als verbindlichen Standard gibt.

(Seite 16) Es bleibt offen, ob eine Subgruppenanalyse der Behandlungsdauer anhand der vorliegenden Publikationen für das Ergebnis der Bewertung sinnvoll sein kann.

(Seite 17) Das Literaturverzeichnis im Berichtsplan von 2005 entspricht zufällig ausgewählten Publikationen, eine systematische Literaturanalyse ist angebracht. Es fehlen wesentliche Übersichtsarbeiten, vor allem relevante Übersichtsarbeiten zur Verzögerung und Vermeidung von mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen durch eine frühzeitige, wirksame und nachhaltige Insulinbehandlung. Da zur Behandlung von Erwachsenen ebenso wie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen dies Erkenntnismaterials vorliegt ebenso wie entsprechende Dokumente der Registrierungsbehörden und Leitlinien der wissenschaftlichen Gesellschaften ist es angebracht, die entsprechende Literatur im Berichtsplan auszuweisen.

## **Literaturverzeichnis**

Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, Dashora U, Heller SR, Hepburn DA, Shutler SD, Stephens JW, Home PD. (2006) Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 23(3) :285-92.

Colino E, Lopez-Capape M, Golmayo L, Alvarez MA, Alonso M, Barrio R. (2005) Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 70(1):1-7.

Davis MD, Beck RW, Home PD, Sandow J, Ferris FL. (2007) Early retinopathy progression in four randomized trials comparing insulin glargine and NPH insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 115(4):240-3.

Erbel S, Reers C, Eckstein V, Kleeff J, Büchler Mw, Nawroth Pp, Ritzel Ra (2007) Insulin Glargine Does Not Induce Cell Proliferation In Colo-357 Pancreatic Carcinoma Cells And Does Not Alter Survival Of Subjects With Pancreatic Carcinoma (Heidelberg, Germany). ADA 2007, Poster Glargine [0583-P]

Garcia-Garcia E, Galera R, Aguilera P, Cara G, Bonillo A. (2007) Long-term use of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections of glargine in pediatric patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 20(1):37-40.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.

Sobel BE, Schneider DJ. (2005) Cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* Apr;5(2):143-8. Review.

Staiger K, Hennige AM, Staiger H, Haring HU, Kellerer M. (2007) Comparison of the mitogenic potency of regular human insulin and its analogue glargine in normal and transformed human breast epithelial cells. *Horm Metab Res.* 39 :65-7.

Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P. (2006) Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2006 Jul;152(1):27-38. Review

Zib I, Raskin P. (2006) Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Metab.* 2006 8(6):611-20.

---

#### **4.3.6 Herr Professor Dr. Karl Wegscheider**

**Adresse:**

Institut für Med. Biometrie und Epidemiologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
20246 Hamburg

**Stellungnahme zum Berichtsplan zum Bericht**  
**„Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“**  
**(einschließlich der zugehöriger Amendments)**  
**[Auftrag A05-01]**

von

**Prof. Dr. Karl Wegscheider**  
**Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie**  
**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

- 1) Ich halte es nicht für gerechtfertigt, *ausschließlich* vom IQWiG durchgeführte eigene Meta-Analysen in die Entscheidungsfindung einfließen zu lassen.**

Begründung: Es gibt andere Arbeitsgruppen auf der Welt, die in der Lage sind, methodisch hervorragende Meta-Analysen durchzuführen. Teilweise verfügen sie über mehr Ressourcen als das IQWiG. Die Ergebnisse sollten zur Kenntnis genommen werden, schon zur Vermeidung von Doppelarbeit.

- 2) Metaregressionen sollten wie Meta-Analysen in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.**

Begründung: Metaregressionen verhalten sich zu Meta-Analysen auf Studienebene wie Regressionen bzw. Kovarianzanalysen zu Varianzanalysen auf Patientenebene. Der Unterschied besteht jeweils zunächst im Skalenniveau der unabhängigen Variablen. Es sollte keine Analyseform allein aufgrund des gewählten Skalenniveaus prinzipiell ausgeschlossen werden. Ob Metaregressionen sinnvoll in die Entscheidungsfindung einbezogen werden können, sollte wie bei Meta-Analysen im Einzelfall entschieden werden.

- 3) Nicht-randomisierte Studien und Register sollten unter Beachtung der methodischen Besonderheiten in die Entscheidungsfindung einfließen.**

Begründung: Nicht-randomisierte Studien und Register sind insbesondere zu Fragen der Nutzenbewertung unter Alltagsbedingungen hilfreich. Randomisierte Studien sind hier oft nicht hinreichend repräsentativ.

**5 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll**

**Teilnehmerliste**

**wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A05-01 / A05-03:**

**„Langwirksame Insulinanaloga  
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“**

**und**

**„Langwirksame Insulinanaloga  
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

**am 30.08.2007 im IQWiG  
10:00–14:00 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

**Teilnehmerliste:**

<b>Name</b>	<b>Organisationen, Unternehmen</b>
Dr. Karim El-Haschimi	Novo Nordisk Pharma GmbH
Dr. Markus Frick	sanofi-aventis Deutschland GmbH
Dr. Ann-Katrin Gonschior	sanofi-aventis Deutschland GmbH
Dr. Martin Grundner	Novo Nordisk Pharma GmbH
Dr. Franz Hessel	sanofi-aventis Deutschland GmbH
Dr. Johannes Knollmeyer	sanofi-aventis Deutschland GmbH
Dr. Wolfgang Landgraf	sanofi-aventis Deutschland GmbH
Prof. Dr. Stephan Matthaei (in Vertretung Prof. Fritsche)	Deutsche Diabetes Gesellschaft, Pharmakotherapieausschuss
Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar	sanofi-aventis Deutschland GmbH
Dr. Willi Schnorpfeil	Novo Nordisk Pharma GmbH
Henning Thole	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

**Name**

Dr. Steffen Wahler

Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert

**Organisationen, Unternehmen**

Verband Forschender Arzneimittelhersteller  
e. V.

Deutscher Diabetes Bund

**Name**

Prof. Nick Freemantle, PhD

Michael Roeßgen

**Einzelpersonen**

Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag  
NRW

**IQWiG**

Dipl.-Psych. Susanne Ebrahim

Dennis Fechtelpeter

Dr. Thomas Kaiser

Dipl.-Dok. Ulrike Lampert

Ayscha Lucas

Prof. Dr. Peter Sawicki

Dr. Guido Skipka

Dr. Volker Vervölgyi

## **Tagesordnung**

**wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A05-01 / A05-03:**

**„Langwirksame Insulinanaloga  
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“**

**und**

**„Langwirksame Insulinanaloga  
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

**am 30.08.2007 im IQWiG  
10:00–14:00 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

Begrüßung

Einleitung

- TOP 1** Gemeinsame Betrachtung von HbA1c und Hypoglykämien
- TOP 2** Intervention und Vergleichsbehandlung
- TOP 3** Besondere statistische Verfahren und besonderer Umgang mit fehlenden Werten bei Patient-reported Outcomes
- TOP 4** Bedeutung der Gewichtsentwicklung unter Insulinbehandlung bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
- TOP 5** Verschiedenes

## **Protokoll**

**wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A05-01 / A05-03:**

**„Langwirksame Insulinanaloga  
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“**

**und**

**„Langwirksame Insulinanaloga  
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

**am 30.08.2007 im IQWiG  
10:00–14:00 Uhr**

**Moderator Prof. Dr. Peter T.Sawicki (IQWiG):** Schönen guten Tag, meine Damen, meine Herren! Mein Name ist Peter Sawicki; ich werde diese Sitzung leiten. Ich darf Sie ganz herzlich begrüßen und zunächst wie immer für diejenigen, die das erste Mal hier sind – den anderen ist das längst bekannt – ein paar Regularien mitteilen. Wir lassen ein Wortprotokoll dieser Sitzung anfertigen, und es wird publiziert werden. Zu diesem Zweck wird die Sitzung aufgezeichnet – Sie sehen Mikrofone auf dem Tisch liegen – und gleichzeitig stenografisch festgehalten. Wer mit der Aufzeichnung nicht einverstanden ist, kann an der Sitzung nicht teilnehmen.

Wir werden heute quasi zwei Erörterungen zusammen durchführen, weil uns das für die Diskussion der Themen am besten erscheint. Die Erörterung der Stellungnahmen sowohl zum Berichtsplan A05-01 – „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ – als auch zum Berichtsplan A05-03 – „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ – werden wir zusammen vornehmen. Das kann man auch. Falls sich aber aus der Diskussion spezifische Aspekte zu einem besonderen Typus des Diabetes mellitus ergeben, bitte ich, das in den Beiträgen besonders zu spezifizieren und darzustellen, dass sich das nur auf die eine oder die andere Form des Diabetes mellitus bezieht.

Wir haben aufgrund möglicher Verwechslungen die Bitte, dass, wenn Sie einen Wortbeitrag leisten, kurz davor Ihren Namen sagen. Sie brauchen nicht zu sagen, woher Sie kommen oder was Sie machen, sondern nur kurz den Namen nennen und dann mit dem fortfahren, was Sie zu sagen haben. Sagen Sie das bitte immer wieder, damit es bei entsprechenden Diskussionen für die Protokollanten bzw. für diejenigen, die die Aufnahme auswerten, hinterher nicht zu Verwechslungen kommt.

Wir haben eine Zeit von 10 bis 13 Uhr für die Erörterung der Stellungnahmen vorgesehen. Ich denke, wir werden in etwa anderthalb Stunden eine Pause machen. Je nachdem, wie sich die



Diskussion entwickelt, werden wir sehen, ob das nach dem Tagesordnungspunkt 2 oder 3 sein wird. Wir werden in dieser Pause auch die Möglichkeit haben, einen kleinen Imbiss einzunehmen, sodass wir dann nach der Pause gestärkt weitermachen können.

Gibt es zum Ablauf Ihrerseits eine Frage?

**Dr. Steffen Wahler** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Kurze Frage: In der Ankündigung war bis 14 Uhr geplant. Das haben Sie jetzt um eine Stunde verkürzt. Ist das richtig?

**Moderator Prof. Dr. Peter T.Sawicki** (IQWiG): Ist das so gewesen?

**Dr. Steffen Wahler** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Hier steht: 10 bis 14 Uhr inklusive Pause.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Ja, wir denken, dass die Punkte, die wir hier aufgeführt haben, also die, die sich nach weiterer Bearbeitung der Stellungnahmen noch als unklar erwiesen haben, in der Zeit abgehandelt werden können.

**Moderator Prof. Dr. Peter T.Sawicki** (IQWiG): Allerdings haben wir auch schon mal überzogen, sodass wir, wenn das in der Zeit nicht gelingen sollte, auch die Zeit bis 14 Uhr ausnutzen können. Wir haben hier noch nie eine Erörterung aus Zeitgründen abgebrochen.

Es geht tatsächlich darum, alle wesentlichen Punkte der Stellungnahmen, die entweder unklar, kritisch oder strittig sind, ausreichend zu diskutieren.

Gut. Dann fangen wir mit dem inhaltlichen Teil an.

### **Tagesordnungspunkt 1:**

#### **Gemeinsame Betrachtung von HbA1c und Hypoglykämien**

Hierzu möchte ich Herrn Vervölgyi bitten, das zusammenzufassen, was für das Institut aus den Stellungnahmen unklar beziehungsweise diskussionswürdig ist.

**Dr. Volker Vervölgyi** (IQWiG): Dieser Tagesordnungspunkt bezieht sich erst einmal auf beide Projekte gleichermaßen. Hier geht es um die Formulierungen der Zielgrößen im Berichtsplan.

Mehrere Stellungnehmende haben in Bezug auf diesen Punkt auf den Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und dem Auftreten von Hypoglykämie hingewiesen, und die Stellungnehmenden sehen diesen Zusammenhang in Bezug auf die Zielgrößen im Berichtsplan nicht adäquat berücksichtigt. Deswegen haben wir zwei Fragen zu diesem Punkt.

Erstens: Welchen Vorschlag haben Sie für eine Darstellung der gemeinsamen Betrachtung der beiden Zielgrößen HbA1c und Hypoglykämien?

Zweitens: Wie würden Sie sich optimalerweise einen Endpunkt, der auf die gemeinsame Betrachtung von HbA1c und Hypoglykämien eingeht, in einer prospektiv geplanten Studie vorstellen?

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich möchte meinen Ausführungen voranschicken, dass wir uns beschweren möchten, dass Frau Dr. Herbold nicht eingeladen worden ist. Frau Dr. Herbold hat eine eigene Stellungnahme abgegeben. Sie ist ausgewiesene Expertin für Biometrie und hat an diesen Fragestellungen sehr intensiv mitgearbeitet. Insofern übernehme ich jetzt auch die Position, die sie mitentwickelt hat. Wir halten es aber für falsch, dass hier eine Selektion nach nicht nachvollziehbaren Kriterien getroffen wurde, wer eingeladen und wer nicht eingeladen worden ist. Ich würde mich nun auf die Frage fokussieren.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Sie kennen ja den Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen, in dem die Kriterien auch für die Erörterung beschrieben sind. Die Frage, wer zu dieser Erörterungsrunde eingeladen wird, richtet sich danach, ob sich aus der jeweiligen Stellungnahme des Stellungnehmenden Unklarheiten ergeben haben. Das ist aufgrund der so abgegebenen Stellungnahmen von Frau Herbold nicht der Fall gewesen. Es gibt zu der Stellungnahme von Frau Herbold keine Nachfragen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Müssen wir das dann so interpretieren, dass die Einwendungen, die Frau Herbold gemacht hat, vollinhaltlich in den überarbeiteten Berichtsplan einfließen werden?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Erst einmal können Sie davon ausgehen, dass alle schriftlichen Stellungnahmen, die unserem Leitfaden entsprechen und die fristgerecht eingegangen sind, Bestandteil des Dokumentes sind. Das heißt, sie gehen nicht verloren, sondern die schriftlichen Stellungnahmen sind von uns auch tatsächlich zu berücksichtigen; und das werden sie auch.

Das hat nichts damit zu tun, ob man hinterher zur Klärung bestimmter Aspekte eingeladen wird oder nicht. Wie diese berücksichtigt werden, ob sie aufgenommen werden oder nicht aufgenommen werden, ist zum momentanen Zeitpunkt nicht festgelegt. Es ist nicht so, wenn jemand nicht eingeladen wird, dass alles, was er oder sie gesagt hat, richtig ist. Es kann genauso gut sein, dass es falsch ist. Oder es ist auf jeden Fall eindeutig. Und in diesem Fall besteht keine Notwendigkeit, dies zu diskutieren.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Ich möchte das auch noch einmal aufgreifen. Prof. Lehmacher hat mich vorgestern telefonisch gebeten, in dieser Einleitungsphase, wenn es zu dem Thema kommt, das Gleiche festzustellen, dass er gerne teilgenommen hätte. Ich

entnehme Ihren Worten, dass es keine Nachfragen zu seiner Stellungnahme gibt. Ich möchte trotzdem bereits jetzt ankündigen, dass ich vorhabe, unter „Verschiedenes“ sowohl auf die Stellungnahme von Prof. Lehmacher – Berücksichtigung von Evidenz aus Nicht-RCTs – als auch auf sämtliche Punkte von Prof. Sandow einzugehen, der ebenfalls gerne teilgenommen hätte.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, das können wir gerne machen. Wir haben das schon mehrfach diskutiert: RCTs – Non-RCTs. Herr Lehmacher war vor ein paar Tagen hier zu einer anderen Erörterung. Wir haben diesen Punkt mit ihm diskutiert, und wir haben ihm auch erklärt, warum er heute nicht eingeladen ist.

Wir haben die Erfahrung gemacht, dass eine Ausweitung der Gruppe zu einer Hörsaalgröße eine Diskussion nachteilig beeinflusst. Das heißt: Eine solche Gruppe wie die, in der wir hier zusammensitzen, macht eine dynamische und auch eine zielführende Diskussion am besten möglich. Eine Gruppengröße von 50, 60 oder 80 Leuten, wäre, wenn wir alle eingeladen hätten, nachteilig für eine solche Diskussion.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Ich hätte auch eine Frage: Die in unseren Stellungnahmen dargelegten Fragen zur Konformität des vorliegenden Amendment-Berichtsplans in Bezug auf das GKV-WSG finde ich als Punkt in der Tagesordnung nicht wieder.

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Richtig!)

Wo würde das im Rahmen der Tagesordnung diskutiert werden?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist nicht Gegenstand dieser Erörterung. Das sind grundsätzliche Fragen, die Sie immer wieder vorbringen. Hier geht es um langwirksame Insulinanaloga bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes-mellitus. Es gibt außerhalb dieser Erörterung in diesem Institut und außerhalb dieses Institutes im G-BA oder im Ministerium genügend Zeit und Raum, über solche Aspekte zu sprechen. Wir sprechen hier jetzt über Diabetes mellitus und über langwirksame Insulinanaloga und über nichts anderes.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Vielleicht abschließend zu dem Punkt noch einmal den Hinweis auf den Leitfaden zur Abgabe der Stellungnahme, den Sie alle zur Kenntnis genommen beziehungsweise zumindest mit Ihrer Unterschrift bestätigt haben. Dort ist beschrieben, dass in dieser Erörterung Unklarheiten diskutiert werden, die sich aus den Stellungnahmen ergeben. Wenn Dinge bereits klar und ausreichend diskutiert worden sind, insbesondere wenn eine wortgleiche Stellungnahme zu schon vorhergehenden Projekten abgegeben wurde, also gar nicht auf ein Projekt Bezug genommen wird, wie es bei Herrn Lehmacher der Fall ist, sondern schlicht und einfach eine wortgleiche Stellungnahme zu völlig unterschiedlichen Projekten abgegeben wird, gibt es keine Unklarheit aus dieser Stellungnahme mehr. Daraus ergibt sich, dass dieser Punkt hier nicht diskutiert werden muss.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Vielleicht befürchtet man, dass das, was man schon beschrieben hat, irgendwie untergeht, wenn man das nicht noch einmal in Worten bekräftigt. Ich möchte Ihnen sagen, dass das nicht der Fall ist. Es reicht aus, wenn man etwas schreibt. Wenn dies klar ist, wird es berücksichtigt werden und auch unserem Auftraggeber, sprich dem Gemeinsamen Bundesausschuss, mitgeteilt werden. Diese Angst, dass etwas, was nicht mündlich bekräftigt ist, irgendwie nicht berücksichtigt wird, ist völlig unbegründet.

**Dr. Karim El-Haschimi** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Ich möchte kurz auf Ihre Frage eingehen: Wir könnten uns als einen kombinierten Entwurf durchaus vorstellen ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Entschuldigung, Herr El-Haschimi, Sie sind nicht dran, sondern eigentlich war noch Herr Knollmeyer an der Reihe,

(Dr. Karim El-Haschimi [Novo Nordisk Pharma GmbH]: Ach so! Ja, gut!)

nur, wie so häufig, haben wir vorher noch eine kleine Schleife gemacht.

Herr Knollmeyer, Sie wollten noch etwas zum HbA1c sagen und zu Hypoglykämien.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ganz genau. Wenn wir uns einige metaanalytische Betrachtungen von antidiabetischen Behandlungen anschauen, in denen der HbA1c und die Hypoglykämien aus Studien heraus getrennt dargestellt werden, entsteht ein verzerrtes Bild, weil Studien unterschiedlich ausgerichtet sind. Es gibt Studien, die auf die Optimierung des HbA1c-Wertes ausgerichtet sind. Dann entsteht ein Vorteil im Bereich des HbA1c-Wertes, und es entsteht meistens kein Vorteil oder manchmal sogar eine Verschlechterung in puncto Hypoglykämien. Vice versa: Wenn eine Studie darauf ausgerichtet ist, möglichst Hypoglykämien zu vermeiden, dann entsteht meistens kein Vorteil im Bereich der HbA1c-Werte.

Wenn man jetzt diese miteinander therapeutisch verknüpften Parameter in einer summarischen Darstellung isoliert voneinander abbildet, dann führt das zu einem verzerrten Bild. Denn wenn ich die Studien, die Vorteile im HbA1c-Wert aufweisen, und andere Studien, die Gleichheit des HbA1c-Wertes aufweisen, einfach zusammen darstelle, dann reduziert sich natürlich der Effekt, der damit in praxi erwirkt werden kann. Deswegen gibt es mathematische Verfahren, die man verwenden kann, zum Beispiel die Metaregression, mit der man diese Zusammenhänge sachgerecht abbilden kann. Insofern würden wir uns sehr dafür einsetzen, dass man die auch im Rahmen der Nutzenbewertung des IQWiG verwendet.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Konkrete Nachfrage dazu: Es sind ja zwei Fragen gestellt worden. Die erste Frage lautete: Was denken Sie, wie man es im Berichtsplan abbilden sollte? Die zweite Frage war: Was denken Sie, wie man Studien prospektiv planen sollte, um dem Umstand der gemeinsamen Betrachtung von HbA1c und Hypoglykämien Rechnung zu tragen?

Für die zweite Frage habe ich jetzt keine Antwort. Für die erste Frage ist meine Nachfrage: Ihre Anregung ist also, im Berichtsplan zu beschreiben, dass eine Metaregression durchgeführt wird, die diese gemeinsame Betrachtung vornimmt.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ja.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Okay.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Beziehungsweise dass eben auch Meta-Analysen, die fremd gemacht werden, systematisch gesichtet und bewertet werden und dann auch in die Ergebnisbeschreibung einfließen.

**Dr. Karim El-Haschimi** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Wir können uns durchaus vorstellen, dass wir eine kombinierte Betrachtung anstellen, indem wir sagen: Wir haben den HbA1c, und unter dem HbA1c, den wir vorgeben, den wir erreichen wollen, betrachten wir die Anzahl von Hypos. Das ist ein kombinierter Endpoint, den wir uns in prospektiven Studien vorstellen können und den wir in der Vergangenheit noch nicht so vollzogen haben, wie wir es in zukünftigen Studien machen könnten.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Noch eine kurze Ergänzung dazu: Wir hatten bei der letzten Anhörung Herrn Wegscheider hier. Ich hatte mit ihm gesprochen. Auch er drückt sein Bedauern darüber aus, nicht eingeladen worden zu sein. Das ist in der Tat etwas bedauerlich, weil er genau das Thema Meta-Analysen und als Spezialform der Meta-Analysen Metaregression in diesem Zusammenhang noch einmal thematisieren wollte.

Es ging genau um dieses Beispiel „Hypos versus“, weil es zwei konkurrierende Endpunkte sind. Das lässt sich sehr schwer im Rahmen einer Studie darstellen, weil die eben konkurrieren, und dann ist aus der Sicht von Herrn Wegscheider eigentlich eine Technik der Meta-Analysen – und da speziell der Metaregressionsanalyse – das Mittel der Wahl. Nicht der Endpunkt, sondern die Studienform steht hier zur Diskussion.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Herr Frick, könnten Sie für mich noch einmal ausführen, warum konkurrierende Endpunkte nicht in einer Studie dargestellt werden können?

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Sie haben immer das Problem – das ist eben schon dargestellt worden –, die Blutzuckereinstellung zu optimieren – das brauche ich Ihnen wirklich nicht zu erzählen –: Je strenger die Einstellung des HbA1c ist, desto höher ist das Risiko, Hypoglykämien zu erleiden. Das heißt, Sie haben einen Zielkonflikt zwischen guter Blutzuckereinstellung einerseits und Vermeidung von Hypoglykämien andererseits.

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Richtig!)

Das heißt, ich kann eine Studie schlecht auf einen kombinierten Endpunkt ausrichten, weil die beiden kombinierten Punkte, wenn ich das richtig verstehe, miteinander konkurrieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nein, das meinte ich nicht. Es geht nicht um einen kombinierten Endpunkt; es geht um die Betrachtung beider Endpunkte in einer Studie. Vielleicht haben Sie mich nicht verstanden. Wenn Sie zum Beispiel eine Studie zur Verhinderung von Schlaganfällen durch die ... Antikoagulation bei Vorhofflimmern machen, dann betrachten Sie in einer Studie die konkurrierenden Endpunkte Blutung und Schlaganfall aufgrund von Thromboembolien. Das geht doch problemlos. Warum meinen Sie, dass das nicht in einer Studie geht? Das sind natürlich zwei Endpunkte, die nicht unbedingt miteinander konkurrieren, aber die in unterschiedlichen Richtungen zeigen. Aber das kann man in anderen Studien doch auch machen. Warum geht das Ihrer Meinung nach in diesem Fall nicht in einer Studie?

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Ich halte das für ein grundsätzliches Problem, wenn Sie solche Endpunkte haben. Ich halte als Antwort darauf nicht diese Form von Endpunkt, sondern diese Form von statistischer Betrachtung für nötig.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Sie haben mich nicht verstanden. Warum glauben Sie, dass in diesem besonderen Fall im Gegensatz zu anderen Studien die gemeinsame Betrachtung und Beschreibung dieser Punkte in einer Studie nicht möglich ist?

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Sie ist sicherlich möglich; das ist nicht der Punkt. Der Punkt ist, dass Sie eine Studie oder eine Versorgungsrealität nur auf dieses oder jenes Ziel optimieren. Deshalb haben Sie hier ein Problem, diese einzelnen Punkte als Einzelpunkte zu isolieren. Letztlich geht es darum, die Information zu dem einen Punkt zu isolieren.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Es geht eigentlich darum, eine – zum Beispiel beim Typ-1-Diabetes – möglichst niedrige Blutzuckersenkung unter Vermeidung von Hypoglykämien zu haben.

(Dr. Markus Frick [Sanofi-aventis]: In der Tat!)

Insofern ist es ein gemeinsames Ziel,

(Dr. Markus Frick [Sanofi-aventis]: Ja!)

das man auch gemeinsam abbilden kann und das man, wie es Herr El-Haschimi gerade vorgeschlagen hat, auch in solchen Studien prospektiv planen könnte. Es ist natürlich ein Gewinn, wenn man ein Blutzuckerziel unter Vermeidung von schwerwiegenden Hypoglykämien erreicht. Das kann man sich doch in einer Studie vorstellen.

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Aber die Blutzuckereinstellung ist eine kontinuierliche Variable. Da gibt es kein Ja oder Nein. Das könnte man in einer Auswertung sicherlich so

machen, aber das wäre eine künstliche Trennung. Hier haben wir es mit kontinuierlichen Variablen zu tun. Deshalb ist eine Regression und nicht eine Klassierung die technisch richtige Maßnahme.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Man könnte aber auch klassieren, wenn Patienten ein bestimmtes Maß an Blutzuckereinstellung erreichen, zum Beispiel unter 7,5 % oder unter 7. Das könnte man machen.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Man kann in der Statistik natürlich immer alles machen, aber es geht doch darum, möglichst Daten in eine übersichtliche Form zu bringen, und das mit möglichst geringem Verlust an Information. Und den geringeren Informationsverlust habe ich in diesem Fall mit der Technik der Regression, weil ich die Variable nicht kategorisiere. Wenn Sie kategorisieren, verlieren Sie die Informationen zwischen den Grenzen. – Herr Kaiser nickt, gebe ich zu Protokoll.

(Heiterkeit)

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Geben Sie zu Protokoll. – Herr Knollmeyer bestätigt.

(Fortgesetzte Heiterkeit)

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich glaube, wir müssen differenzieren, zum einen: Kann ich eine Studie machen? – Das ist ja eine zukunftsgerichtete Aussage. – Natürlich kann ich eine solche Studie machen. Das IQWiG geht ja von vorhandenen Studien und Studienergebnissen aus. Aus den vorhandenen Studienergebnissen soll ja ein zusammenfassender Bericht gemacht werden.

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Vorbericht!)

Und da ist unser Petitum, dass es in diesem Fall sachgerecht wäre, die beiden Ergebnisvariablen HbA1c und die Hypoglykämie-Häufigkeiten in dieser Metaregression abzubilden und nicht isoliert nebeneinander zu beschreiben. Das ist möglich. Es gibt auch bereits Veröffentlichungen, wo das gemacht worden ist. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass das durchaus eine praxisrelevante Frage ist. Wenn ich mir die Leitlinien zur Behandlung des Diabetes Typ 1 der DDG und auch der ADA aus diesem Jahre anschau, dann ist dort die Vorgabe für den Arzt, den HbA1c so niedrig wie möglich einzustellen, ohne dass schwere Hypoglykämien auftreten. In diesem Punkt sind die Leitlinien für die Ärzte gleichgerichtet. Deswegen sollte auch die Ergebnisaufbereitung des IQWiG dieser Empfehlung für die Behandlung möglichst Rechnung tragen.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

(Dr. Thomas Kaiser [IQWiG]: Ich möchte bemerken, dass das nicht protokolliert werden kann!)

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Danke schön, wobei es, wie Herr Knollmeyer sagte, ein wesentliches Problem gibt, dass man natürlich Studien mit einem solchen Ziel machen kann. Zum Beispiel: Wie viele Patienten haben ein bestimmtes Therapieziel erreicht? Das Therapieziel ist ein HbA1c-Wert im Zielbereich ohne schwere Unterzuckerung. Das könnte man ja als eine kategorische Variable machen. Wenn eine solche Studie nicht durchgeführt wurde, muss man schauen, wie man sich diesem Problem nähert. Und dazu bitte ich um weitere Wortmeldungen.

**Prof. Dr. Stephan Matthaei** (Deutsche Diabetes Gesellschaft): Eine Möglichkeit, um dieses Problem vielleicht zu einem Konsens zu führen, wäre eine Darstellung, bei der wir den HbA1c im Verhältnis zu den Hypoglykämien darstellen und dann sozusagen dynamisch schauen, bei welchem HbA1c wir welche Zahl von Hypos haben. Dazu gibt es auch schon sehr schöne Daten. Zum Beispiel haben wir bei Glargin bei gleichem HbA1c 40 % weniger Hypos oder bei gleicher Hypohäufigkeit einen um 0,9 % besseren HbA1c-Wert. Das wäre ein schöner Konsens, um vielleicht zu einer Einigung zu kommen.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Haben Sie diese Daten in Ihrer Stellungnahme zitiert?

**Prof. Dr. Stephan Matthaei** (Deutsche Diabetes Gesellschaft): Wir haben allgemein darauf hingewiesen, dass es sinnvoll wäre, HbA1c zu Hypoglykämien in Bezug zu setzen. Wir sollten da auf alle Daten zurückgreifen, die uns helfen, dem Patienten etwas Gutes zu tun.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Das war nicht meine Frage. Meine Frage: Haben Sie die konkreten Daten, die Sie gerade genannt haben – 40 % weniger Hypos bei gleichem HbA1c beziehungsweise bei gleichen Hypos einen um 0,9 % besseren HbA1c –, analysiert?

**Prof. Dr. Stephan Matthaei** (Deutsche Diabetes Gesellschaft): Ich dachte, das wäre Allgemeinwissen.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Na, ja.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das gehört vielleicht zu den Stellungnahmen zum Vorbericht.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Jetzt bin ich, Herr Kaiser, etwas verloren. Wir sitzen hier zur Anhörung eines Berichtsplans. Wenn sich aus dieser Anhörung ergibt, dass sehr viele Teilnehmenden dafür plädieren, solche Daten zu suchen, dann weiß ich nicht, warum man die in der Stellungnahme zur Anhörung bereits mit eingereicht haben muss.



**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Weil sie hier erwähnt worden sind. Das war eine Nachfrage. Meine konkrete Nachfrage war: Sind diese Daten eingereicht worden? Das heißt nicht, dass man sie im weiteren Verlauf für den Vorbericht auffinden kann. Das ist völlig klar. Sie können unberücksichtigt bleiben. Es kommt darauf an, wie valide sie sind.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Ich bin sicher, dass Sie die finden werden, wenn Sie danach suchen.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Wunderbar! Aber Sie kennen ja auch das Formblatt zur Abgabe der Stellungnahme. Darin wird explizit danach gefragt, ob es bislang unpublizierte Daten gibt. Vielleicht hat Herr Matthaei in diesem Zusammenhang auf unpublizierte Daten hingewiesen. Das weiß ich ja nicht.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Wir möchten an dieser Stelle noch einmal darauf hinweisen, dass es aus unserer Sicht erforderlich ist, diese Ergebnisdaten als Rohdaten zu rechnen. Da wir Rohdaten nicht externalisieren können, möchten wir dem IQWiG gerne anbieten, dass wir diese Berechnungen durchführen und Ihnen dann die Ergebnisse zur Verfügung stellen, falls die öffentlich verfügbaren Dokumente für das IQWiG unzureichend sein sollten.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Sind Sie auch bereit, die Rohdaten als solche zur Verfügung zu stellen?

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Da haben wir eine Antwort von Herrn Kaiser, dass es aus verschiedenen Gründen nicht zulässig ist, Ihnen die patientenbezogenen Daten herauszugeben.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Das ist so nicht richtig, sondern die Anfrage von unserer Seite für Studienberichte war dahin gehend, dass wir die End-of-Text-Tables gerne hätten. Die Antwort Ihrer Firma im Rahmen des Prämix-Clopidogrel war, dass Sie diese Daten aus bestimmten Gründen nicht herausgeben können. Unsere Antwort war dahin gehend: Das können wir nachvollziehen. – So herum ist es richtig.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Im Endergebnis würde ich gern festhalten, dass wir Ihnen aus den genannten Gründen die Daten nicht herausgeben können, weil uns die Versicherten dazu nicht autorisiert haben, das zu tun.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Genau, das ist das Problem. – Herr Wölfert, bitte.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert** (Deutscher Diabetes Bund): Zunächst möchte ich eine Anmerkung machen. Der Beitrag von Herrn Freemantle ist in Englisch gehalten worden. Ich bin nicht aus dem Fach und möchte bemerken, dass ich nicht sicher bin, ob ich alles richtig verstanden habe, aber ich kann mich natürlich in der Diskussion auf die Dinge einrichten.

Ich möchte als Betroffenenvertreter noch einmal darauf hinweisen, dass die Hypoglykämie-Häufigkeit eine große Rolle für uns Betroffene spielt und dass wir durchaus eigene Erfahrungen haben, die Sie ja leider nicht werten. Insofern kann ich es nur unterstützen, dass da Studien gemacht werden. Die Unterzuckerungen beeinflussen durchaus den HbA1c-Wert. Ich möchte das auch aus Betroffenen-sicht noch einmal verdeutlichen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Sie meinten es umgekehrt: Der HbA1c-Wert beeinflusst die Unterzuckerung.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert (Deutscher Diabetes Bund):** Ja.

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Noch eine ganz kurze Bemerkung: Zu den Hypoglykämien schreiben Sie im Amendment sowohl zu Typ 1 als auch zu Typ 2 – wie wird es ausgedrückt? –: „Hypoglykämien, insbesondere schwere“. Das sollte man noch ein bisschen genauer fassen. Man sollte es formulieren: „Hypoglykämien: gesamte, symptomatische, nächtliche und schwere“. Das sollte man etwas genauer differenzieren. Da gibt es auch sehr schöne aktuelle Cochrane-Analysen, die genau auf diese Art von Hypoglykämien abheben, und das sollte man hier auch entsprechend spiegeln.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Und warum dann nicht Hypoglykämien tagsüber?

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** In der Cochrane-Analyse wird zwischen gesamt, symptomatisch, schwer und nächtlich differenziert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Aber warum nicht tagsüber? Das ist meine Frage. Warum spielt das keine Rolle?

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Wenn Sie sozusagen von den „gesamten“ die „nächtlichen“ abziehen, dann haben Sie die „täglichen“. Das würde sich sozusagen zwangsläufig ergeben.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Auch wenn Sie die Daten so haben, ist es für die Patienten aber auch wichtig, ob sie tagsüber unterzuckern.

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Tagsüber ist das immer so eine Sache. Wie Sie wissen, bekommen die ja nicht nur Basalinsulin, sondern da spielen auch noch andere Dinge am Tage eine Rolle, Bolusinsuline, Bewegung etc. Also die Rate nächtlicher Hypoglykämien ist, glaube ich, der entscheidende Punkt; Herr Wölfert wird mir recht geben.

(Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert [Deutscher Diabetes Bund]: Ja!)

Die Patienten haben Angst, dass sie nachts ein Problem mit NPH bekommen und dann entsprechend umgestellt worden sind.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, das sehe ich ein, dass das Thema nächtliche Unterzuckerungen wichtig ist, aber ich sehe nicht ein, dass die Unterzuckerung tagsüber nicht wichtig ist.

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Wir können gerne die „tagsüber“ auch noch angeben. In der Regel werden Sie in den Papern nicht so differenziert. Es wird eher gesagt: gesamt, nächtlich, schwer und symptomatisch. Das sind so die typischen ...

(Dr. Thomas Kaiser [IQWiG]: Das ist schade!)

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es ist eben schade, das meinte ich halt. Das ist nicht vollständig.

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Das ist eine gute Anregung, aber aufgrund der Daten sollten wir uns darauf beziehen, was vorhanden ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, das weiß ich nicht. Also ...

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Es geht ja darum, Herr Sawicki, dass wir wirklich versuchen, den Patienten zu helfen. Wenn die nachts um drei schwitzen und der Ehepartner unruhig wird, dann ist das lebensqualitätsmäßig in den Studien zwar nicht erfasst, aber wir sehen es jeden Tag in der Klinik.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, Herr Matthaei, natürlich versuchen wir den Patienten zu helfen.

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Das muss sich irgendwie auch mal in den Empfehlungen widerspiegeln mit dem Ziel, den Patienten zu helfen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, gut, das ist ziemlich platt, was Sie sagen, weil wir alle versuchen, den Patienten zu helfen. Aber wenn Sie wegen einer Unterzuckerung tagsüber mit einem Auto gegen einen Baum fahren ist „tagsüber“ auch nicht unwichtig.

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Das wird in den schweren Hypos auch entsprechend widergespiegelt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Richtig! Aber wenn man schon nach Tageszeit trennt, dann müsste man das vollständig trennen und nicht einen Teil des Tages weglassen. – Bitte schön, Herr Frick.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Die Wortmeldung ist schon etwas älter, aber aus meiner Sicht noch relevant, weil wir eben die Diskussion hatten, wie man diese beiden in einer Abhängigkeit stehenden Zielgrößen Hypoglykämien und Zucker miteinander ideal auswerten kann.

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Genau! Das ist sehr gut!)

Dazu möchte ich noch einmal einen Punkt vorbringen, der aus meiner Sicht noch nicht in der Diskussion war, den ich aber für valide erachte. Wir hatten eben die Diskussion: Es gibt eine Analyseform, die das auf Patientendatenebene offenbar sehr gut kann. Dann kommen aber wieder die Diskussionen, wie eine solche Studie aussehen müsste, wie man eine solche Studie baut. Das verwundert mich ein bisschen, weil man nicht vergessen darf, dass es sich hier immerhin um Meta-Analysen höchster Güte, nämlich auf Patientenlevel, Patient-Level Data, handelt und Meta-Analysen in den Evidenzhierarchien überall Platz 1 einnehmen – entweder gleichrangig mit RCTs oder als „1a“ in der Regel sogar höher gewertet werden.

Das heißt, wenn wir zu einer solchen Frage höchst mögliche Evidenz haben, und wenn ich das hier richtig verstanden habe, gibt es einige Evidenz dafür, dass wir diese höchstmögliche Evidenz haben. Dann finde ich es überraschend, dass wir wieder die Diskussion zurückdrehen auf – auf den Punkt gebracht – schlechtergütige Studien, mit denen wir das dann vielleicht doch auch noch mal nachweisen können.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Entschuldigung! Das habe ich jetzt nicht verstanden: Wieso glauben Sie, dass wir das auf schlechtergütige Studien zurückdrehen?

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Nein, die Diskussion ist so gelaufen. Ich glaube nicht, dass Sie das zurückdrehen. Zu dem, was Sie tun werden, enthalte ich mich jeder Überlegung. Mein Punkt war, dass wir dies in der Diskussion, glaube ich, festgehalten hatten: Es gibt eine Möglichkeit, das methodisch sehr gut zu tun,

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Ja!)

Meta-Analyse auf Patient-Level-Data-Ebene. Und dann ging die Diskussion aber wieder in die Richtung: Wie sieht denn ein Endpunkt aus? Wie müsste ein solches Design aussehen? – Das sieht für mich so aus, dass wir eigentlich eine Antwort auf höchstmöglicher Güte nach Evidenzhierarchie bekommen. Jetzt aber sagen wir: Wir suchen noch eine andere Studienform. – Das war einfach etwas, was mich verwundert hat. Ich wollte nur sagen: Das ist keine Krücke, über die wir reden – eine Meta-Analysen oder eine Metaregression –, sondern es ist nach dem Gedankengebäude der evidenzbasierten Medizin das Beste, was es gibt.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Man kann das eine tun, ohne das andere zu lassen.

(Dr. Markus Frick [Sanofi-aventis]: Okay!)

Sie gehen jetzt zum Beispiel davon aus, dass man bei der Meta-Analyse auf individuellen Patientendaten auch tatsächlich alle Daten hat. Das mag ja in diesem Fall so sein. In anderen Fällen, wo es eben auch um die gemeinsame Betrachtung von HbA1c und Hypoglykämien geht, ist es vielleicht nicht so. Da gibt es vielleicht mehrere Studien, deren Daten nicht in einer Hand liegen, sodass man dann individuelle Patientendaten – Meta-Analysen – nur für einen Teil machen kann. Und dann wäre es doch gut, wenn man insgesamt, über alle Studien hinweg, zumindest diese gemeinsame Betrachtung trotzdem zukünftig vornehmen könnte, weil die Studien diesen Endpunkt definieren. Das hat nichts damit zu tun, dass Meta-Analysen auf individuellen Patientendaten als nutzlos erachtet werden.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Okay, wobei ich dann noch kommentieren möchte, dass diese Bindung an individuelle Patientendaten – das ist nur ein zusätzliches Qualitätskriterium aus meiner Sicht – gar nicht in die Evidenzklassierung eingeht, sondern da ist eine Meta-Analyse sogar dann Level-1a-Evidenz, wenn sie nicht auf Patient-Level Data beruht. Das ist jetzt noch einmal eine zweite Diskussion. Ich will sie jetzt nicht vertiefen, ein andermal gerne, aber ich wollte nur noch einmal klarstellen: In einer Evidenzhierarchie hat selbst eine Meta-Analyse, die nicht auf Patient-Level Data basiert, rein formal immer noch höchste Evidenz.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Deswegen führen wir sie durch.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Okay.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Herr Freemantle, Herr Wölfert hat sich ja beschwert, dass er Ihren Ausführungen nicht folgen kann.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich fühle mich ein bisschen in meine Kindheit zurückversetzt. Natürlich möchte ich vieles haben, aber manches bekomme ich einfach nicht, und dann muss ich mich eben mit dem begnügen, was da ist. Ich glaube, das ist auch das Prinzip der evidenzbasierten Medizin, dass sie fragt, welche Informationen vorhanden sind, und dann die bestverfügbare heranzieht.

Um in dem Kontext zu bleiben: Natürlich hätten wir auch gern die Studiendaten aus anderen Quellen, nur wir können sie nicht bekommen, sodass wir eben nur anbieten können, uns auf die Informationen zu fokussieren und sie vielleicht punktuell sogar auch noch etwas zu ergänzen mit den Möglichkeiten, die wir haben, um zu einem bestmöglichen Bewertungsergebnis zu kommen.

Der Berichtsplan, über den wir heute diskutieren, hat aus meiner Sicht die Funktion, die Spielregeln dafür festzulegen. Bei diesen Spielregeln hätten wir gerne die beschriebenen

Änderungen. Ich glaube, dass es deutlich genug geworden ist, dass diese Anregung durchaus seine Berechtigung hat – sowohl von der Logik als auch von der Machbarkeit her.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert** (Deutscher Diabetes Bund): Ich möchte bei dieser Gelegenheit noch einmal auf die Zusammenhänge hinweisen, die wir auch mit der Patientenanalyse festgestellt haben, die wir seinerzeit im Diabetes-Journal veröffentlicht haben, eine Studie mit 2500 Patienten, veröffentlicht 2005. Diese wollen Sie ja nicht anerkennen. Das führt aber dazu, dass wir als Patientenorganisation darauf hinweisen müssen, dass die Betroffenenenerfahrungen auf jeden Fall einfließen müssen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Weitere Wortmeldungen zu dem ersten Tagesordnungspunkt „Gemeinsame Betrachtung“?

**Dr. Ann-Katrin Gonschior** (sanofi-aventis): Ich habe da eine Frage, die auf Ihre eingangs gestellte Frage zurückgeht, nämlich auf die Frage nach der gemeinsamen Formulierung. In dem Zusammenhang fällt es auf, dass in den Berichtsplänen, wie sie derzeit vorliegen, für den Endpunkt HbA1c unterschiedliche Formulierungen benutzt werden.

Ich kann das gern einmal kurz vorlesen. Für den Berichtsplan Diabetes mellitus Typ 1 heißt es bei den Zielgrößen:

„HbA1c, sofern auch die Rate schwerer Hypoglykämien berichtet wird.“

Und in dem Berichtsplan Diabetes mellitus Typ 2 heißt es bei den Zielgrößen – es ist etwas verklausuliert –:

„Darüber hinaus werden aus Studien, denen Angaben zu den oben genannten Therapiezielen zu entnehmen sind, auch Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse, insbesondere auch bez. des Auftretens von Hypoglykämien, extrahiert.“

Da werden ganz unterschiedliche Formulierungen verwendet. Sie fragten eben nach einer gemeinsamen Formulierung: Wie sind die Unterschiede in den Berichtsplänen derzeit begründet?

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Die Unterschiede in den Formulierungen in den beiden Berichtsplänen sind dadurch begründet, dass der HbA1c bei beiden Erkrankungen einen unterschiedlichen Stellenwert hat. Das geht beispielsweise auch – das ist eben falsch dargestellt worden – aus den Papieren hervor, die zum Beispiel das EMEA als Guideline veröffentlicht hat. Dort wird diese Maßnahme Blutzuckersenkung als Surrogat für den Typ-2-Diabetes sehr hinterfragt. Sie kennen sicherlich auch die Diskussion um Rosiglitazon, die jetzt bei der FDA stattgefunden hat, wo generell hinterfragt wird, ob man den HbA1c-Wert überhaupt noch als tatsächlichen Zulassungsparameter verwenden möchte. Diese Diskussion ist für Typ-2-Diabetes im Fluss; für Typ 1 stellt sich das anders dar.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Dazu gleich. Ich finde den Unterschied in der Synopse sogar noch dramatischer. Bei Typ 1 ist es ein eigener Endpunkt und beim anderen ist es ein Satz, dessen Transparenz nicht dadurch erhöht wird, dass die Wertung unklar ist. Ist es ein eigener Zielwert oder nicht? Da wäre eine Klarstellung schon sehr wichtig, allein schon unter dem Gesichtspunkt der Transparenz. Sonst weiß ich nicht, was mit dem „Quasizielpunkt“ nachher geschehen soll.

(Dr. Thomas Kaiser [IQWiG]: Okay!)

Da wäre eine Vorabdefintion, denke ich, eine Klarstellung wichtig.

Worauf ich aber eigentlich hinauswill, ist Folgendes: Ich verstehe, Sie haben diese unterschiedlichen Formulierungen vorgenommen, weil der HbA1c-Wert aus Ihrer Sicht als Surrogatparameter für Spätkomplikationen, mikro-/makrovaskuläre, unterschiedlich validiert ist. Hier geht es aus meiner Sicht aber um Hypoglykämien. Hier ist es ein Safety Issue, und der HbA1c dient hier eigentlich als Maß für Short-Term Control. So hieß das, glaube ich, eben.

Das heißt, hier geht es gar nicht darum, die Validität für späte Endpunkte zu diskutieren, sondern hier geht es darum, diesen Zielkonflikt zwischen dem, was ich vorhin „Zucker“ genannt habe, und den Hypos darzustellen. Es geht um Safety, es geht um Hypos im Kontext der Blutzuckereinstellung.

Ist es nicht sinnvoll, das hier unterschiedlich zu formulieren, weil HbA1c noch eine Zweitfunktion hat? Und die Zweitfunktion ist für den Typ 1 versus Typ 2 infrage gestellt. Aber die Funktion des HbA1c, um die es hier geht, ist gleich.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Sie haben völlig recht, das werden wir entsprechend überarbeiten.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Okay.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Das war letztendlich mein Punkt, den ich noch einmal bestärken wollte. Es gibt aktuelle Evidenzen der Kategorie 1a, die die Zusammenhänge mikro- / makrovaskulärer Komplikationen bei Typ-2-Diabetes und HbA1c-Erhöhung noch einmal sehr deutlich werden lassen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Könnten Sie noch ausführen, welche?

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ja, das ist zum Beispiel Daily, das ist auch Stettler/Daily aus 2007.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Könnten Sie das bitte für das Protokoll vielleicht noch ein bisschen genauer zitieren?

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Das ist die Stellungnahme von Herrn Prof. Sandow, den Sie heute nicht eingeladen haben, und der hat Stettler zitiert.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Das liegt Ihnen schriftlich vor.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ich wollte nur nicht, dass es untergeht.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Nein, Sie haben es.

**Dr. Franz Hessel** (sanofi-aventis): Hier ist auch die Publikation.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Wir haben das ja vorliegen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): War das alles, was Sie sagen wollten?

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Das war mein Punkt.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja, das haben Sie vielleicht falsch verstanden. Wir wollen den HbA1c-Wert nicht betrachten; es ist die Frage, wie man ihn betrachtet, sodass wir ihn hier aus der Betrachtung über die Wirkung der Insuline herausnehmen. Das steht ja nicht zur Diskussion. Unsere Frage ist, wie man dies betrachtet, und zwar zusammen mit dem Wert für Unterzuckerung.

Dazu weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall.

Zu dem, was Herr Sandow geschrieben hat, Herr Paar, kommen wir noch unter „Verschiedenes“, wenn Sie das noch einmal diskutieren möchten.

## **Tagesordnungspunkt 2:**

### **Intervention und Vergleichsbehandlung**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Frau Ebrahim, könnten Sie sagen, was wir da als unklar beziehungsweise als diskussionsbedürftig vonseiten des Institutes ansehen?

**Susanne Ebrahim** (IQWiG): Die DDG hat vorgebracht, dass es durch eine Formulierung im Berichtsplan unter dem Kapitel „Intervention und Vergleichsbehandlung“ zum Ausschluss von Studien kommen kann, bei denen in unterschiedlichen Therapiearmen eine Interaktion zwischen kurz- und langwirksamen Insulinen auftritt. Die Formulierung, um die es hier geht, will ich gerne zitieren:



„Die Applikation der Prüfsubstanzen muss in beiden Gruppen subkutan über einen identischen Mechanismus (z. B. mittels multipler subkutaner Injektionen oder Insulinpumpe) erfolgen.“

Unsere Frage an den Vertreter von der DDG, Herrn Matthaei, ist: Könnten Sie bitte Beispiele zu den von Ihnen hier antizipierten Studien nennen, die durch diese Formulierung ausgeschlossen werden?

**Prof. Dr. Stephan Matthaei** (Deutsche Diabetes Gesellschaft): Das ist ein bisschen unsere Erfahrung aus der Diskussion um die kurzwirksamen Analoga. Dort wurden ja Studien nicht berücksichtigt, in denen sehr schöne Effekte gezeigt wurden – meinetwegen in dem Fall Humalog –, weil NPH-Dosierungen verändert werden mussten, um nicht entsprechend in eine Hypoglykämiephase hineinzukommen. Hintergrund unserer Befürchtung ist, dass hier Studien, ohne dass wir jetzt ein konkretes Beispiel haben, ausgeschlossen werden, die in einem Bereich eine Veränderung erfahren, ohne dass wir sozusagen den harten Endpunkt nächtliche Hypoglykämie beeinflussen. Das ist der Hintergrund.

Sie wissen, über welche Typ-1-Studie ich spreche, die leider nicht mit einbezogen wurde. Sie ging über ein Jahr und zeigte durch Lispro deutlich einen Effekt auf die Besserung des HbA1c-Wertes. NPH musste natürlich verändert werden, weil sich die Relationen entsprechend verändern, was wir jeden Tag in der Klinik sehen. Das war der Hintergrund unserer Befürchtung, dass wir das bitte bei den langwirksamen Analoga nicht auch noch erleben.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Herr Matthaei, da muss ich Sie korrigieren. Das ist nicht richtig, was Sie gesagt haben. Es ist nicht so, dass wir die Adaptation des NPH-Insulins nicht berücksichtigt haben. Selbstverständlich – und das ist Basiswissen der Diabetologie – muss das passieren, nur es muss in beiden Gruppen passieren und nicht nur in einer. Das ist eben eine Ungleichbehandlung des ...

**Prof. Dr. Stephan Matthaei** (Deutsche Diabetes Gesellschaft): ... Wenn Sie Normalinsulin in der einen haben und Lispro in der anderen, dann müssen Sie entsprechend das Basalinsulin natürlich anders haben.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Herr Matthaei, wir haben genug Zeit, uns alle ausreden zu lassen. – Es geht darum, dass man nicht eine Gruppe benachteiligt, nur in einer Gruppe eine Adaptation des Verzögerungsinsulins zulässt und in der anderen nicht, weil man damit eine systematische Verzerrung der Betrachtung der zu untersuchenden Substanz bekommt.

Jetzt sind Sie dran, Herr Matthaei.

**Prof. Dr. Stephan Matthaei** (Deutsche Diabetes Gesellschaft): Ja, vielen Dank, Herr Sawicki. Ich heiße übrigens „Matth-ae-i“ und nicht „Matthei“ – nur als Klarstellung. – In dieser Studie ging es um Lispro versus Normalinsulin. Und aufgrund des Effektes, dass wir bei Lispro die Veränderung hatten, wurde in der Studie entsprechend NPH verändert, damit sie nicht in die hypoglykämische Bereiche hineinkommen. Das war dann der Ausschlussgrund für Sie, die Studie nicht zu berücksichtigen.

Wir können das gerne mal anhand der Studie durchgehen. Ich fand das auffällig. Um jetzt die Frage zu beantworten: Hintergrund der DDG war, hier darum zu bitten, dass wir dies doch – sorry – bei den langwirksamen nicht wiederholen.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Ich empfehle, die Studie noch einmal richtig zu lesen. Dort wird klar, dass es nicht durch den Verlauf in der Studie passiert ist, sondern dass durch das Studiendesign eine unfaire Behandlung zwischen den Gruppen vorgegeben war. Ich denke, es empfiehlt sich, diese Studie noch einmal genau zu studieren. Sie können sicher sein, dass wir die folgenden Projekte, Studien, die grundsätzlich eine faire Behandlung, einen fairen Vergleich zwischen den beiden Gruppen erlauben, der dann aber möglicherweise durch bestimmte Eigenschaften eines der Prüfpräparate dazu führt, dass unterschiedliche Dosierungsverhältnisse von dem oder dem Präparat entstehen, berücksichtigen. Das ist ja auch so in den Studien; denn wir prüfen am Ende nicht – da kann man vielleicht noch einmal auf den Bericht zu den kurzwirksamen Insulinanaloga hinweisen –, ob die Dosierung zwischen kurz- und langwirksamen exakt identisch ist, und schließen nur in dem Fall die Studie ein. Wäre das so, hätten wir sehr viele Studien ausschließen müssen. Vielmehr geht es erst einmal um den grundsätzlich möglichen fairen Vergleich. Und der war in der von Ihnen angesprochenen Studie eben nicht gegeben. Ich empfehle, das noch einmal konkret zu lesen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich würde mich noch einmal auf einen anderen Punkt begeben wollen. Wenn jemand anders direkt dazu etwas hätte, würde ich mit meiner Wortmeldung zurücktreten.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Dann behalte ich Sie im Kopf. Ist denn die Frage an die DDG ausreichend beantwortet? – Okay. Bitte schön, dann können wir weitermachen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Die Vergleichsbehandlung ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht formuliert. Bei den langwirksamen Insulinanaloga interessiert auch die Frage: Kann ich zum Beispiel eine Pumpenbehandlung durch Injektionsbehandlung mit langwirksamem Insulinanalogon und kurzwirksamen Insulinen substituieren, und welche Effekte werden dabei betrachtet? Für Glargin gibt es eine solche Studie. Da sind durchaus Unterschiede gesehen worden. Deswegen halten wir es für falsch, jetzt nur auf den Typ 1 beschrieben zu sagen: Ich schaue mir nur die Injektionsvergleichsbehandlungen an, die nur langwirksames Insulin verwenden.

Relevant ist es auch zu prüfen, ob ich eine Pumpenbehandlung durch eine Injektionsbehandlung, die ein langwirksames Insulinanalogon als Bestandteil hat, gleichwertig oder sogar besser substituieren kann. Deswegen muss ich da mit einer anderen Suchstrategie herangehen, um diese Studien auch identifizieren und diese Frage auch beantworten zu können.

Für den Diabetes Typ 2 ist die Situation sehr viel komplexer; denn hier konkurrieren die langwirksamen Insulinanaloga in praxi nicht nur mit dem Insulin, sondern auch mit oralen Antidiabetika. Sie haben das in anderen Berichtsplänen entsprechend dargestellt. Ich will hier nur die Glitazone, die Glinide, das Exubera, den Rapid Report von Exenatide ansprechen. Überall betrachten Sie die Insuline mit. Und bei den Insulinen sagen Sie: Sie betrachten nur die, die gleichartig wie das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden. Und das halten wir für falsch.

Die Bewertung muss sich an allen verfügbaren und eingesetzten therapeutischen Alternativen orientieren; sonst erhalte ich nur einen ganz schmalen Ausschnitt des Nutzens. Wenn ich mir nur Glargin gegen rein NPH anschau, dann kommen vielleicht 30 % der Patienten in die Nutzenbewertung hinein. Der mögliche Nutzen kann sich selbstverständlich auch an der Stelle manifestieren, wo der Arzt überlegt: Was mache ich jetzt? OAD ging nicht mehr. Nehme ich ein weiteres OAD hinzu? Nehme ich ein NPH hinzu? Nehme ich ein Glargin hinzu? Nehme ich ein Exubera? Nehme ich ein Exenatide? Lasse ich eventuell die OADs ganz weg – so wie im DMP beschrieben – und mache nur mit Humaninsulin weiter? Das sind relevante Fragen, die nach dem derzeit vorliegenden Berichtsplan in der Nutzenbewertung völlig ausgeblendet würden. Und das halten wir für falsch.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Dazu eine Nachfrage: Zweifelsohne sind das alles relevante Fragen. Aber bezieht sich Ihr Vorschlag nicht eher darauf, Therapiestrategien zu untersuchen, zum Beispiel Insulinpumpenbehandlung versus eine Kombination zwischen Verzögerungsinsulin und Insulinanaloga beziehungsweise anderem kurzwirkendem Insulin? Das betrifft mehr die Strategie: Kombiniere ich jetzt zum Beispiel verschiedene orale Antidiabetika oder wechsele ich direkt auf Insulin? Das ist natürlich eine relevante Fragestellung. Aber die Fragestellung, ob ich, wenn ich jetzt Verzögerungsinsulin verwenden möchte, dieses Verzögerungsinsulin oder ein anderes Verzögerungsinsulin nehme, ist eine andere Frage. Nicht, dass diese Frage, die Sie jetzt angeregt haben, für die Diabetologie nicht relevant wäre. Sie ist sehr relevant. Es gibt noch mehr Fragen, die für die Diabetologie relevant sind. Aber das ist etwas anderes, und das wird hier nicht betrachtet.

Wir betrachten die Art des Insulins und nicht die Art der Therapie. Das ist der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Aus unserer Sicht ist hier der Auftrag nicht sachgerecht gestellt.

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Vom Gemeinsamen Bundesausschuss?)

– Ja. Der ursprünglich erteilte Auftrag war ja – auch das haben wir schriftlich angesprochen –, Diabetes Typ 1 und Diabetes Typ 2 zu bewerten. Das ist eben genau der Bereich, den wir hier ansprechen und wozu wir sagen: Das zu betrachten wäre sachgerecht, um den Nutzen des Arzneimittels wirklich in vollem Umfang zu erfassen. Denn mit der Fragestellung, wie sie derzeit zur Bearbeitung angedacht ist, haben Sie nur den schmalen Ausschnitt. Wir halten es für falsch, nur mit diesem Segment eine Bewertung durchzuführen. Es muss vollumfänglich bewertet werden. Dazu liegt auch eine Fülle von Studien vor. Sie haben sie in den anderen Bewertungsaufträgen bei uns teilweise nachgefragt. Deshalb verstehen wir nicht, dass wir beim Rosiglitazon die Anfrage nach den Studienberichten bekommen. Insofern habe ich natürlich zurückgefragt, warum das nicht bei der Lantus-Nutzen-Bewertung mit eingezogen wird, und die Antwort erhalten, da entspreche das nicht dem Berichtsplan. Das heißt doch für mich, dass der Lantus-Berichtsplan an der Stelle nicht sachgerecht ist oder ich mit der abschließenden Bewertung warten muss, bis die übrigen Bewertungen, wo Glargin eine Rolle spielt – ich hatte einige davon aufgezählt –, fertig sind, um dann die Gesamtschau zu machen.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Ich ziehe meine Wortmeldung zurück, weil Herr Knollmeyer am Ende genau das gefragt hat, was auch meine Frage war.

**Dr. Ann-Katrin Gonschior** (sanofi-aventis): Ich habe noch eine Frage zu Ihrer Anmerkung. Sie sagten, es würde sich hierbei um die Bewertung des Insulins an sich handeln. Warum haben wir dann die Splittung des Auftrags in Bewertung für Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes? Diese Splittung gibt es beispielsweise nicht bei den inhalierbaren Insulinen. Warum ist sie hier gemacht worden, wenn es sich doch um die Bewertung des Insulins, also des Wirkstoffs handelt?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Es geht um die Konkretisierung.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Es ist erstens so konkretisiert worden. Zweitens könnten Sie natürlich auch fragen: Warum bewerten Sie Glargine und die Themen hier gemeinsam, während Sie bei Exubera eine alleinige Bewertung machen? Warum machen Sie nicht zwei Aufträge daraus? Letztendlich geht es darum, ein bearbeitbares Paket zu machen. Wenn Sie sich verschiedenste HTA-Berichte zu diesem Thema anschauen, dann wird es mal gemeinsam für Diabetes gemacht, mal wird es einzeln für Diabetes gemacht, zum einen werden alle Insulinanaloga betrachtet, zum anderen werden einzelne Insulinanaloga betrachtet. Das kann man sehen, wie man will. So werden die Aufträge abgearbeitet, und dabei werden wir auch bleiben.

**Dr. Ann-Katrin Gonschior** (sanofi-aventis): Sie erwähnten, dass das so in der Auftragskonkretisierung entschieden worden ist. Ist diese Auftragskonkretisierung bekannt? Wie ist die erstellt worden? Was ist die Rationale dahinter?

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Der Auftrag des G-BA. Wenn Sie eine Veröffentlichung der Konkretisierung wünschen, dann empfehlen wir, an den G-BA heranzutreten.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Wobei natürlich mit der Publikation des Berichtsplans die Konkretisierung quasi öffentlich gemacht wird.

**Dr. Ann-Katrin Gonschior** (sanofi-aventis): Das verstehe ich. Meine Frage richtete sich mehr auf die Rationale hinter der Konkretisierung und der Begründung. Warum ist die Konkretisierung so erfolgt, wie sie denn erfolgt ist?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Weil die Gruppe annahm, dass der Einsatz der Insuline so, wie sie in dieser Praxis verwendet werden, sich zwischen Patienten mit Typ-2- und mit Typ-1-Diabetes-mellitus unterscheidet. Zum Beispiel werden Verzögerungsinsuline bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit oralen Antidiabetika schon einmal als Möglichkeit kombiniert, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 natürlich nicht. Es gibt viele andere Unterschiede zwischen Typ 1 und Typ 2. Vor diesem Hintergrund ist das entschieden worden.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Auch dazu etwas: Ich habe eigentlich ein ungutes Gefühl zu dem, wie es aus methodischer Sicht zu diesen einzelnen Aufträgen gekommen ist. Der Auftrag des G-BA heißt ja – ich glaube, beinahe im Wortlaut –: Bewertung der Therapiefelder Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes, Hypertonie usw. Das heißt, alles, was sie jetzt als Äußerung des G-BA dazu zugriffsfähig haben, ist die Bewertung der Therapiefelder. Daraus sind dann, glaube ich, 14 Bewertungsvorhaben des IQWiG geworden, von denen nebenbei inzwischen sieben ruhend gestellt sind und die anderen teilweise unterschiedliche Maßstäbe anlegen. Das ist hier gerade schon einmal gesagt worden, was Komparatoren angeht. Das Ganze entbehrt jeder nachvollziehbaren Begründung, einfach weil es nicht begründet worden ist. Es mag ja eine nachvollziehbare Begründung sein.

Das Problem ist nur ein Blackbox-Problem. Sie haben einen Auftrag, der nur sagt: Therapiewertung Therapiefeld Diabetes Typ 1, Typ 2. Und Sie haben 14 Bewertungsvorhaben daraus gemacht. Die sind inkonsistent im Abarbeitungsstatus; teilweise sind sie ruhend gestellt worden. Das heißt, der ganze Auftrag ist per definitionem: Teile davon ruhen. Andere Teile dieses Auftrages überschneiden sich oder werden inkonsistent bearbeitet. Die Inkonsistenz leite ich aus den unterschiedlichen Komparatoren, die da gewählt werden, und aus der Tatsache ab, dass – das wurde eben auch schon gesagt – Aufträge teilweise Typ 1 und Typ 2 zusammen und in anderen Fällen, wo die Arzneimittel, die getestet werden und durchaus in beiden Indikationen zum Einsatz kommen, getrennt bewerten.

Da drängt sich für mich schon der Eindruck einer gewissen Willkür auf. Und da ist eigentlich das G-BA oder das IQWiG – wie auch immer, das sehe ich in dieser Blackbox nicht – in der Pflicht, das transparent zu machen, was warum wie entschieden worden und zu einem Auftrag geworden ist. Das halte ich wirklich für ein methodisches Manko.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es ist das Ziel des Berichtsplans, dass man begründet, warum diese Fragestellung sinnvoll ist. Das werden wir uns, wenn das nicht so ist – ich entnehme jetzt Ihrem Beitrag, dass Ihnen das im Berichtsplan nicht genügend abgebildet ist –, anschauen und gegebenenfalls nachholen.

**Dr. Martin Grundner (Novo Nordisk Pharma GmbH):** Mein Beitrag ist jetzt zumindest teilweise veraltet. Ich möchte nur noch einmal auf Herrn Knollmeyer zurückkommen. Ich kann das nur unterstützen. Wir sehen enorme zunehmende methodische Probleme, eine Substanz isoliert zu betrachten. Wir haben eben schon im Zusammenhang mit der Dosisdiskussion festgestellt, wie schwer es ist, zum Beispiel ein langwirksames Analogon alleine zu betrachten und mit der Referenzsubstanz zu vergleichen. Ich möchte es als Frage formulieren: Wie beabsichtigen Sie in Zukunft, diese Probleme methodisch anzugehen? Wir haben die GEP-1-Präparate; da werden sicher neue Therapieprinzipien kommen. Sehen Sie auch die Notwendigkeit, zunehmend verschiedene Therapiestrategien mit einzubeziehen? Wenn Sie mir jetzt sagen, das wäre nicht in Ihrem Auftrag enthalten oder das hält maßgeblich von der Auftragserfüllung ab, würde ich mir zumindest sehr wünschen, dass später in dem Vorbericht und in dem Abschlussbericht sehr viel klarer herausgestellt wird, dass das eben gemäß Auftrag eine sehr eingeschränkte Beurteilung ist, weil viele Fragen unbeantwortet bleiben. Und das sollte man auch ganz klar so adressieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Jetzt habe ich Ihre Frage nicht genau verstanden.

**Dr. Martin Grundner (Novo Nordisk Pharma GmbH):** Die Frage wäre, wie Sie diese methodischen Probleme jetzt angehen oder lösen wollen, wenn Therapieprinzipien wie zum Beispiel die Gabe eines GEP-1-Präparates mit einer oralen Kombinationstherapie verglichen wird.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist also eine grundsätzliche Frage, nämlich wie wir gedenken, in Zukunft vorzugehen. – Ja, grundsätzlich ist es so, dass man eine Therapieoption entweder als eine zusätzliche zu einer anderen Therapie betrachten kann oder in einem Vergleich mit einer anderen aktiven Therapie. So wollen wir vorgehen. Man muss sich eben bei der Berichtsplanerstellung und auch bei der Konkretisierung überlegen: Wollen wir das gegen eine add-on strukturvergleichende Betrachtung tun, oder wollen wir in diesem Zusammenhang tatsächlich einen aktiven Komparator wählen? Das ist etwas, was für die weiteren Projekte wichtig ist. – Beantwortet das Ihre Frage?

**Dr. Martin Grundner (Novo Nordisk Pharma GmbH):** Das beantwortet diese Frage, ja.

**Dr. Wolfgang Landgraf (sanofi-aventis):** Ich würde gerne noch etwas ergänzend formulieren und auf das Behandlungsfeld Typ-2-Diabetes und die Bewertung der langwirksamen Insulinanaloga zurückkommen. Wir finden auch, dass Sie den Versorgungsalltag letztlich nicht wirklich dadurch abbilden, dass Sie eine Therapieform, einen Wirkstoff sozusagen mit

einem anderen gleichartigen – in dem Fall NPH – vergleichen, weil der Versorgungsalltag auch zeigt, dass, wenn Sie den Nutzen eines Wirkstoffs in diesem Feld wirklich abbilden wollen, auch ein Großteil der Typ-2-Diabetiker eben mit anderen Therapieoptionen therapiert wird, nämlich auch mit Prämixinsulinen in der ICT. All diese Dinge fallen dann letztlich unter den Tisch, wenn Sie nur ein Segment herausgreifen. Sie betrachten nur einen kleinen Teil der behandelten Patienten im Behandlungsfall Typ-2-Diabetes durch diese Vorgehensweise.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Warum fallen Ihrer Meinung nach Prämixinsuline heraus?

**Dr. Wolfgang Landgraf (sanofi-aventis):** Weil Sie diese in dem Vergleich nicht zulassen. Sie lassen den Vergleich von Lantus, von Glargin zu einer anderen Therapieoption ja nicht zu, zum Beispiel zu einer anderen Insulinform, sprich zu einem Prämix-Insulin. Sie lassen ja nur subkutane Applikationsformen zu, aber auch wieder mit einem Verzögerungsinsulin, und vergleichen wirklich nur Lantus versus NPH. Damit lassen Sie alle anderen Therapievergleiche in dem Fall nicht zu. Das ist ein großer Widerspruch – wie Herr Frick schon geäußert hat – im Vergleich zu Ihrem Berichtsplan, in dem sie Glitazone mit allen verfügbaren Therapieoptionen im Behandlungsfeld Typ 2 Diabetes vergleichen. Das halten wir für einen sehr großen Unterschied.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ihre Anregung ist, Prämixinsuline so weit zu betrachten, wie sie in der Kombination zwischen Verzögerungsinsulin und kurzwirkenden Insulinen valide betrachtet werden.

**Dr. Wolfgang Landgraf (sanofi-aventis):** Ja. Zum Beispiel sollen eine Lantus-basierte Therapie oder eine langwirksame Insulinanalogon-Therapie plus OADs – oder was auch immer – versus einer anderen Therapiestrategie verglichen werden können. Dazu gibt es Studien, die in dem Ergebnis klare Unterschiede zeigen, auch im Nutzen für die Patienten. Ach das sollten wir betrachten. Das kommt in der jetzigen Form des Berichtsplans praktisch nicht zum Tragen. Diese Studien schließen Sie aus.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das habe ich verstanden. Sie möchten also, dass die Vergleiche der Verzögerungsinsuline beim Einschluss der Studien breiter sind, dass auch andere Aspekte ergänzend berücksichtigt werden.

**Henning Thole (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Die Frage schließt noch einmal an das, was Frau Gonschior und Herr Frick vorhin in Bezug auf die Blackbox sagten, quasi die Begründung. Wir hatten es in unserer Stellungnahme methodisch adressiert, dass wir es als methodischen Mangel betrachten, dass gerade das Amendment nicht begründet wird, also nicht nachvollziehbar ist, was passiert.

Sie hatten angesprochen, dass das quasi im Nachgang besser dargelegt werden soll. Das heißt aus meiner Sicht, dass die Datenbasis zum Zeitpunkt der jeweiligen Entscheidung mit

angegeben und die Frage gestellt werden muss: Welche Recherche wurde durchgeführt? Auf welcher Studienbasis – und mit welchen Gründen – bauen diese Entscheidungen auf? Dieser Auftrag wurde ja interessanterweise vor der Auftragserteilung vom G-BA mit dem IQWiG konkretisiert. Die erste Konkretisierung fand einige Wochen vor der Auftragserteilung statt. Deswegen finde ich es relativ befremdlich, dass Sie gerade gesagt haben, dass der G-BA quasi keinerlei Gründe nennt. Also genau der Grund, weswegen es so beauftragt worden ist – das war die Frage von Frau Gonschior – ist nicht nachvollziehbar, weil in Ihrem Beisein quasi diese Konkretisierung erfolgt ist. Das heißt, Sie müssen quasi in Kenntnis der Besprechungsergebnisse sein, die damit eigentlich Gegenstand des Berichtsplans sein müssten.

Ich möchte als Petitum oder als Votum bitten, dass diese Nachvollziehbarkeit auch durch Angabe der Recherche und der Entscheidungsgründe zum jeweiligen Zeitpunkt der Berichtsbearbeitung im Berichtsplan dargelegt wird. Es ist in der Tat sehr schwierig, nur anhand des Amendments die unterstrichenen Änderungen in Bezug auf ihre Logik nachzuvollziehen und darauf basierend auch eine Stellungnahme aufzubauen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Könnten Sie einmal kurz darlegen, was genau schwierig ist nachzuvollziehen?

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Ja, schlicht und ergreifend die Gründe.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Die Gründe wofür?

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Die Gründe für Ihre Entscheidung, den Berichtsplan so zu formulieren, wie er formuliert ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Den Berichtsplan oder das Amendment?

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Beides. Sie fassen laut Ihrer Methodik beides als Berichtsplan zusammen. Das Amendment wird als zum Berichtsplan zugehörig betrachtet. Das heißt, beides ist für mich der Berichtsplan als solcher – wir könnten auch vom Berichtsplan „Amendment“ reden. Weder der erste Berichtsplan noch das Amendment mit seinen Änderungen ist nachvollziehbar begründet. Wir hatten das auskommentiert unter anderem unter Bezug auf die Cochrane-Handbooks für HTA-Reports, die aus unserer Sicht hier anzuwenden sind, dass eben genau für diese Punkte begründbar nachgewiesen werden muss, warum entschieden wird. Cochrane bezeichnet das als Data-driven Question. Die Frage ist aus unserer Sicht ganz klar: Hat es Entscheidungen gegeben, die Sie auf Ihrer Analytik, die in den letzten zwei Jahren aufgebaut worden ist, getroffen haben und die hier zu Umentscheidungen im Berichtsplan geführt haben? Die Frage ist offen.



**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Jetzt habe ich es, glaube ich, verstanden. Es ist so, dass – auch Frau Gonschior hat es angesprochen – aus Ihrer Sicht nicht genau ausgeführt ist, warum die Fragestellung so formuliert wurde. Wir werden es uns anschauen. Wenn uns das nicht objektiv nachvollziehbar erscheint, wenn ein wohlmeinender Mensch das nicht nachvollziehen kann, dann werden wir das umformulieren.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Ich möchte bitte noch einmal ergänzen, dass meine Frage insbesondere auf die vorgenommenen Änderungen im Berichtsplan abzielt. Es ist eine explizite Änderung. Das heißt, diese Änderung muss begründet werden; denn Sie werden sie auf einer Datenbasis, auf einer Analyse aufgebaut haben, und Sie werden wahrscheinlich auch die Erstentscheidung im Gespräch mit dem G-BA auf das aufgebaut haben, was man – wie Dr. Anders, glaube ich, es nennt – als Quickshot-Analyse bezeichnet, dass man einen groben Überblick über relevante Studien in dem Felde hat und darauf eine Frage aufbaut. Also auch das ist eigentlich interessierender Gegenstand, um nachvollziehen zu können, warum ein Berichtsplan so formuliert ist, wie er formuliert ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Also in einem Amendment – da haben Sie völlig recht – muss begründet werden, warum bestimmte Änderungen in dem prospektiv formulierten Berichtsplan vorgenommen werden. Wir dachten, dass das der Fall ist. Wir werden uns das aber darauf hin noch einmal anschauen. Es muss begründet werden. Sie haben schon recht, ja.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Ich wollte es eigentlich als eigenen Punkt einbringen, aber jetzt sind wir gerade bei dem Thema. Es geht genau um eine nachgeschobene Analyse im Amendment. Dort findet sich unter Abschnitt 6.2 „Sensitivitätsanalyse“ neu aufgenommen „Behandlungsdauer“. Da steht nur „Behandlungsdauer“. Es steht aber darüber:

„Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse ist bezüglich des Ein- beziehungsweise Ausschlusses von Studien mit einer Behandlungsdauer größer 6 Monate geplant.“

Und das ist etwas Neues. Das ist ein Novum gegenüber den bisherigen Standards, Zielkriterien oder Fragensatz „Insuline“, und es ist ein Novum gegenüber dem ersten Status. Das ist klar, es ist nämlich über das Amendment hineingekommen – das muss man hinzufügen –, nachdem dieser Auftrag zweieinhalb Jahre alt ist und das Amendment erst später gekommen ist. Der Berichtsplan ist auch schon zwei Jahre alt. Als man den Berichtsplan veröffentlicht hat, ist man ja nicht davon ausgegangen: Wir warten jetzt einmal zwei Jahre, bis wir ein Amendment machen. Dann hat man begonnen, die Daten anzuschauen, was man eben nach einem Berichtsplan macht. Das heißt, bis zum Beweis des Gegenteils gehe ich einfach davon aus: Wir haben in die Daten geschaut, und dann wird nach mindestens zwei Jahren Datenkenntnis eine, wie ich finde, ziemlich entscheidende neue Sensitivitätsanalyse eingefügt, und das ohne ein Wort der Begründung.

Das IQWiG müsste eigentlich peinlich darauf bedacht sein, dass man, wenn man so etwas schon tut, was methodisch ja höchst problematisch ist, weil es zu einem logischen Zirkelschluss – Data-driven-Analyse –, im schlimmsten Fall eher zu einer Desinformation als zu einer Information führt, weil man nur ein Vorurteil bestätigt – das steht ja erkenntnistheoretisch dahinter –, das dann aus wissenschaftlichen Gründen extrem gut begründen muss. Man muss es überhaupt und aus Transparenzgründen begründen, weil man sich sonst dem Verdacht der datengetriebenen Analyse aussetzt. Wenn ich das richtig sehe, ist das aber mit keinem Wort begründet. Das finde ich hoch problematisch. Ich finde, diese Aufnahme zu einem so späten Zeitpunkt wäre überhaupt nur zu rechtfertigen, wenn es neue Landmark-Data-Studien gäbe, die das rechtfertigen würden. Wenn es die nicht gäbe – die finde ich zumindest nicht zitiert –, dann muss man sich aus erkenntnistheoretischen Gründen an dieser Stelle zurückhalten und sagen: Wenn ich später mal wieder einen neuen Bewertungsauftrag für irgendein Insulin mache, dann weiß ich das. Aber ich kann es nicht mehr in einen laufenden Auftrag inkorporieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Herr Kaiser kann es Ihnen gleich noch einmal erklären. Aber Sie müssten bitte auch zwischen der Durchführung einer Studie und zwischen der Durchführung einer systematischen Übersicht unterscheiden. Denn eine Studie kann natürlich data-driven verändert werden. Manchmal muss sie das auch, dann muss man es begründen. Eine systematische Übersicht ist nicht genauso im Verlauf zu planen und nicht genauso zu werten wie eine Studie. Aber Herr Kaiser kann Ihnen noch einmal sagen, wie die Begründung ist. Ich könnte Ihnen auch gleich antworten, aber vielleicht ist sie kürzer.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Wir nehmen auf jeden Fall diesen Einwand, der von Ihnen und auch von anderer Seite gekommen ist auf, das genauer zu begründen, was eigentlich der Hintergrund ist. Es ist einfach aus inhaltlichen Gründen sinnvoll, zwischen kürzeren und längeren Studien zu unterscheiden. Damit folgen wir auch üblichen HTA-Berichten, die dieses Thema bearbeitet haben, Kurzzeitstudien oder zumindest deren Ergebnisse – hier steht ja Sensitivitätsanalyse, also nicht einzelne Analysen, die nur geplant sind – und auch längere Studien zu betrachten. Genau das ist hier das Thema. Aber im Sinne einer Sensitivitätsanalyse findet auch eine gemeinsame Betrachtung all dieser Studien statt. Daran hat sich also nichts geändert.

Aber Sie haben mit einem Einwand völlig recht: Es ist im Amendment nicht ausreichend begründet, und das wird jetzt nachgeholt.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Ich versuche, mich zu den beiden Äußerungen kurz zu halten. Ich denke, das, was Herr Prof. Sawicki sagte, ist richtig: Es ist keine Studie, die ich prospektiv planen kann. Sie sind hier umso mehr in diesem erkenntnistheoretischen Dilemma. Sie sind bei einer prospektiven Studie per definitionem gar nicht in der Lage, die Daten zu kennen. Hier haben Sie schon immer das erkenntnistheoretische Problem, weniger valide zu sein, weil sie die Daten potenziell schon kennen. Umso vorsichtiger müsste man

hier damit sein. Sie können es nur nicht anders machen. Sie können damit aber nicht dem logischen Problem begegnen. Sie müssten umso demütiger damit umgehen.

Deshalb finde ich es in dem Fall auch nicht ausreichend, nur im Nachhinein zu begründen, sondern es ist ein echtes erkenntnistheoretisches Dilemma, das jetzt in eine laufende Analyse nachzuschieben. Das können Sie bei neuen Standard-Datensatz-Fragen, die ich an Diabetesstudien richte, in Zukunft aufnehmen. Das wäre sauber. So haben Sie ein echtes Problem der Transparenz und der wissenschaftlichen Vorgehensweise. Das würde auch nicht durch eine nachträgliche Begründung geheilt, es sei denn, es wäre eine wirklich überzeugende Begründung, die man vor zwei Jahren nicht gewusst hätte.

Alles, was ich eben von Ihnen gehört habe – damit komme ich zum Ende –, hätten Sie mir vor zwei Jahren genauso gesagt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nein, nicht genauso. Sie haben mit diesen Parallelen zwischen Studie und systematischer Übersicht unrecht. Es kann doch sein, dass sich aufgrund einer Betrachtung der Studie notwendigerweise zusätzliche Betrachtungen ergeben, die man der Vollständigkeit halber aufnimmt, was man prospektiv nicht kann, weil man prospektiv nicht in der Tiefe in die Studien hineinschaut.

Bei einer prospektiv geplanten Einzelstudie ist das etwas anderes. Da kann sich die Power zum Beispiel aufgrund der beobachteten Ereignisrate verändern, und dann wird man das so begründen können.

Bei einer systematischen Übersicht können bestimmte Betrachtungen erst dann beschrieben und notwendigerweise auch dann erst aufgenommen werden, wenn Sie in die Studien, die Sie ja nicht mehr verändern können, weil sie ja schon gemacht sind, hineinschauen. Und das ist der Hintergrund. Aber wir werden das etwas besser begründen.

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Ganz kurz ein Satz.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Aber kürzer als eben.

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Das hat meine Befürchtung jetzt wirklich nicht entkräften, sondern nur bekräftigen können. Sie haben nämlich eine Data-driven-Analyse eben zur Best Practice erklärt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nein, das kann nicht sein.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Ich empfehle, den vom VFA zitierten Ausschnitt aus dem Cochrane-Handbuch komplett zu lesen und nicht nur den einen zitierten Satz. Dann werden die Sachen klar.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Wir haben einen Abschnitt zitiert.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Richtig. Aber Sie verweisen immer nur auf einen Satz.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Wir verweisen auf den Abschnitt, der sich mit den Amendments beschäftigt. Aus unserer Sicht ist der Abschnitt im Cochrane-Handbook, den wir zitieren und der sich mit den Amendments beschäftigt, der, der in Bezug auf das Amendment des IQWiG – man achte auf die Wortgleichheit – zu zitieren ist.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Aber das müssen Sie komplett lesen.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Da war die Andeutung gemacht worden, dass wir einen Satz zitieren. Dem möchte ich hier heftig widersprechen.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Sie sind in Ihrer Wortmeldung auf einen Satz eingegangen. Wenn Sie einen Abschnitt zitieren, sollte man auf die gesamten Inhalte des Abschnittes eingehen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Vielleicht kann ich diese Diskussion jetzt damit beenden, dass wir insofern Ihrer Kritik Rechnung tragen, als dass wir Ihnen insoweit folgen, dass man Amendments, wenn sie denn im laufenden Verfahren aufgenommen werden – und Amendments werden immer im laufenden Verfahren aufgenommen, sowohl bei Studien als auch bei systematischen Übersichten –, begründen muss. Man muss begründen, warum man dies so gemacht hat und nicht anders. Und das kann sinnvoll sein. Und manche zusätzlichen Betrachtungen kann man erst sehen, wenn man sich die Studien tatsächlich anschaut. Das darf natürlich nicht mit dem Ziel einer Verzerrung des Ergebnisses geschehen. Das ist der Punkt.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich möchte noch einmal die Kehrseite betrachten. Wir hatten uns ja im Jahre 2005 mit Anmerkungen zu den Berichtsplänen bereits schriftlich geäußert, sowohl zu Typ 1 als auch zu Typ 2. Mit dem vorgelegten Amendment erkenne ich nicht, wie das IQWiG mit diesen Anmerkungen umgegangen ist. Da hätte ich ganz gerne Auskunft.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Wir haben Ihre Anmerkung hinsichtlich ihrer Validität geprüft, und Sie finden beispielsweise eine Umstellung auch der Begrifflichkeiten für Verzögerungsinsulin, was Sie angeregt haben, was auch ein berechtigter Punkt war. Aber nur, weil sie bestimmte Dinge in den Stellungnahmen oder in den Kommentaren genannt haben, heißt das ja nicht, dass die alle berücksichtigt werden müssen; sie müssen natürlich valide sein.

Die meisten von Ihnen genannten Punkte waren aus unserer Sicht nicht valide. Sie hatten jetzt die Gelegenheit, sie auch noch einmal darzulegen. Sie werden auch in Ihren Stellungnahmen veröffentlicht. Und dann werden Sie es vielleicht auch nachvollziehen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Dann möchte ich einige Punkte davon noch einmal ansprechen. Wir haben dringend angemahnt, dass es nicht Gegenstand eines Berichtsplans sein kann, bereits bewertende Anmerkungen zu machen. Die finden sich weiter auch in den Berichtsplänen, was wir unverändert für falsch halten; wir haben das auch noch einmal wiederholt. Bewertende Aussagen, insbesondere wenn sie wissenschaftlich unzureichend belegt sind, haben in einem Berichtsplan überhaupt nichts zu suchen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Es kommt darauf an, welche bewertenden Aussagen Sie meinen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Zur Verträglichkeit.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Zur Verträglichkeit von Insulinen?

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ja.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Nein ...

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Sie stehen unverändert darin. Der Punkt – das möchte ich bitte auch im Protokoll festhalten –

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Alles wird festgehalten, Herr Knollmeyer!)

ist nicht in der Überarbeitung des Berichtsplans berücksichtigt worden. An der Stelle sehen wir ein großes Defizit.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Also, es sollen nicht Ergebnisse der Bewertung im Berichtsplan aufgenommen werden. Wenn das so ist – das kann ich auf die Schnelle nicht überprüfen – werden wir das ...

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Seite 6, die Aussagen zur Mitogenität, zur Kanzerogenität, zur ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Herr Knollmeyer, sollte es so sein, dass wir wertende Aussagen, die eigentlich Ergebnis der Bewertung sein sollten, im Berichtsplan aufgenommen haben, werden wir dies korrigieren. Das ist nicht das Ziel. Aber andere Dinge muss man zum Beispiel allein deshalb aufnehmen, damit man die beiden Substanzen beschreiben kann. Man muss zum Beispiel sagen, dass Glargin einmal pro Tag gespritzt werden kann. Wenn Sie das schon als eine wertende Bemerkung sehen, dann ist das natürlich zu viel.

Aber das Ergebnis der Bewertung gehört nicht in den Berichtsplan. Wenn das so ist, dass das Ergebnis sich im Berichtsplan wiederfindet, dann werden wir dies korrigieren. Aber Herr Kaiser sagt gerade, dass das jetzt schon nicht der Fall wäre.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Auf Seite 6 Ihres Berichtsplans ist davon die Rede, dass für einige Vertreter der Gruppe der Insulinanaloga ein erhöhtes mitogenes Potenzial beschrieben worden ist. Ich hätte es sonst unter Verschiedenes gemacht, mache es aber jetzt. Ich verweise auf die Stellungnahme von Prof. Sandow, der auf Seite 2 zusätzliche Literatur zitiert, die man in diesem Satz bestenfalls mit berücksichtigen sollte. Da wären wir sehr dankbar, wenn das passiert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Also, mitogenes Potenzial von Insulinanaloga ist nicht Gegenstand dieser Bewertung. Das ist nicht etwas, was wir hier bewerten.

(Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar [sanofi-aventis]: Danke!)

Wenn das im Berichtsplan drinsteht, nimmt das nicht das Ergebnis dieses Verfahrens voraus.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Dann möchte ich im Ergebnis festhalten, dass unsere Anmerkungen aus dem Jahr 2005 jetzt in einem Punkt anerkannt worden sind, die nicht in die Überarbeitung des Berichtsplans eingeflossen sind.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Ich möchte festhalten, dass Sie das nicht richtig verstanden haben. Schade, dass man diesen formalen Weg gehen muss.

(Zurufe – Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Das hat doch so keinen Sinn!)

Was wir gesagt haben, ist, dass wir prüfen werden, ob tatsächlich solche wertenden Aussagen drin sind. Das haben wir auch nach Ihren ersten Anmerkungen getan. Dass man auf bestimmte Dinge hinweist, die mit einem Thema zusammenhängen, um die dann in den späteren Studien auch zu untersuchen und zu prüfen, ob sie nachgewiesen worden sind oder nicht, gehört schlicht und einfach zum Hintergrund. Das ist keine Vorwegnahme eines Urteils.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ich möchte das Thema verlassen, weil es uns jetzt auch nicht wirklich weiterbringt. Sofern Ergebnisse der Bewertung im Berichtsplan vorweggenommen sind, ist das falsch und wird korrigiert. Ich gehe aber nicht davon aus, dass der Fall ist, weil es eigentlich selbstverständlich ist, was Sie jetzt gesagt haben. Aber wir nehmen es ernst, und werden es noch einmal prüfen. Sollte das der Fall sein, werden wir das herausnehmen. Ich glaube, dass die Wahrscheinlichkeit, dass das der Fall ist, sehr gering ist.

Herr Frick, zu diesem Thema bitte nicht mehr.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Keine Sorge! Vorschlag zur Güte: Vielleicht kann man im Berichtsplan beschreiben, wie man das Thema im Vorbericht angehen will,

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Das ist das Thema!)

anstatt ein „erhöhtes mitogenes Potenzial“ – das war ein Zitat – zu konstatieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das ist ein Reizwort, das sehe ich ein. Allerdings sind diese Bedenken in der Literatur aufgetaucht; die kann man ja nicht unter den Tisch fallen lassen. Wir zitieren durchaus oder haben zitiert und auch hier besprochen, dass man diese Sachen verschieden sehen kann, dass es auch unterschiedliche Interpretationen dieser Studien gibt – Herr Sandow hat ja hierzu ausführlich Stellung genommen –, aber man kann nicht die ein Seite fallen lassen; das wäre nicht adäquat.

(Dr. Johannes Knollmeyer [sanofi-aventis]: Nein!)

Das mitogene Potenzial ist eine ungeklärte Frage. Wir wissen nicht, wie sich langfristig diese Insuline auf die Krebshäufigkeit bei den Patienten auswirken. Das ist nicht untersucht. Es war damals auch Konsens, dass wir darüber gesprochen haben. Man muss beide Seiten zitieren.

Aber darum geht es nicht. Das ist nicht Gegenstand dieses Berichtes, sondern Gegenstand dieses Berichtes wird sein: Wie wirken sich diese Insuline im Vergleich untereinander auf die Blutzuckereinstellungen und auf das Risiko von Unterzuckerung aus?

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Nur ein Satz dazu: Bei dieser Wertung – Sie sagten, „erhöhtes mitogenes Potenzial“ ist ein „Reizwort“ – nehmen Sie aber ein EMEA-Papier in Anspruch, in dem zur Mutagenität – es geht um Langschutz in diesem Fall – in der Zusammenfassung steht – ich zitiere –:

“These studies demonstrated that insulin glargine is not mutagenic.”

Also, das ist der Abschlusssatz dazu. Von daher – das wurde auch eben gesagt –: Wie bewerten wir das nachher? Und dann diskutieren wir das Ganze wahrscheinlich in einiger Zeit hier noch einmal.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ich glaube nicht, dass wir das diskutieren werden, weil die Studien, die wir jetzt hier aufnehmen, uns dazu keine weiteren Aufschlussaspekte liefern werden. Es ist halt einfach in diesen Studien nicht untersucht. Insofern werden wir hierüber nicht diskutieren. Aber vollständigerweise müsste man diesen Aspekt, der in der Literatur durchaus eine Rolle spielt, zumindest erwähnen.

Aber bitte, das ist kein Problem dieses Berichtsplans. Vielleicht sollten wir uns jetzt nur auf die Fragen beschränken, die uns tatsächlich bei der Verbesserung des Berichtsplans weiterbringen, sodass auch der Vorbericht besser wird.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich halte es für ganz wichtig, nicht aus diesem komplexen Bewertungstext der Zulassungsbehörden einzelne Zitate herauszunehmen und diese dann mit eigenen Interpretationen zu versehen, sondern wir können uns allenfalls, wenn wir so vorgehen, auf die Fazits stützen.

Das ist das Endergebnis, das die Behörden bei Untersuchungen aller Befunde und bei Einbeziehung weiterer Expertengruppen festgestellt haben. Und die werden auch regelmäßig überarbeitet und aktualisiert. Ich halte es für falsch, dass man aus diesem komplexen Werk Einzelzitate herausnimmt und dann mit anderen Interpretationen versieht, als es die dafür zuständigen Zulassungsbehörden getan haben. Und das ist auch ein Punkt, der bereits mit dem Berichtsplan festgeschrieben werden sollte.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja, wir werden uns zukünftig – und haben es auch bisher nicht getan – nicht auf bestimmte Textausschnitte beschränken, sondern wir werden uns, wenn wir wissenschaftliche Literatur zitieren und zurate ziehen, auf die gesamten Texte und nicht nur auf Ausschnitte beziehen.

Aber noch einmal, Herr Knollmeyer. Das ist, glaube ich, nicht das Problem dieses Berichtsplans.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Man muss sich überlegen, um welche Frage es geht. Geht es um die Frage, eine Leitlinie zu erstellen oder geht es um die Frage, für den Gemeinsamen Bundesausschuss eine Entscheidungsgrundlage für Erstattungsfragen zu liefern? Letzteres ist hier die Frage. Deswegen ist das Thema auf einen Vergleich zwischen möglichen Insulinoptionen begrenzt, übrigens analog zu dem, wie es das NICE mit dem HTA-Bericht zu Glargin gemacht hat. Auch dort gibt es einen Vergleich zu den Insulinoptionen. In den NICE-Leitlinien gibt es andere Vergleiche.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Aber ich bin froh, dass wir zum eigentlichen Tagesordnungspunkt 2 „Was ist die adäquate Vergleichsbehandlung?“ zurückgekommen sind.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG) entgegnet in englischer Sprache.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.



**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, aber wir müssen uns an das geltende Recht halten, und das geltende Recht in § 139 a sagt nicht, dass dieses Institut Leitlinien erstellen, sondern sie bewerten soll. Das heißt, eine mögliche Fragestellung könnte sein, dass wir uns überlegen, zu welchem Zeitpunkt – zu einem früheren versus einem späteren Zeitpunkt der Insulinisierung von Patienten – das möglich ist, aber das ist in diesem Fall nicht die Frage. Das heißt, an die Frage, die der Gemeinsame Bundesausschuss festgestellt hat, müssen wir uns jetzt halten. Das heißt, da müssen wir weitermachen.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Ich möchte das Thema der internationalen Standards und hier insbesondere noch einmal NICE aufgreifen; Herr Kaiser, Sie hatten vorhin NICE als Beispiel angesprochen. NICE hat einen breiteren Studienhintergrund gewählt, als Sie das getan haben. NICE hat sogar auch für den Bereich Clinical Effectiveness – unter Punkt 4.1 können Sie das nachlesen – Observational Studies mitgenutzt, um eben ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Entschuldigung, Herr Knollmeyer, dass ich Sie unterbreche! Wir sind jetzt beim Tagesordnungspunkt 2. Hier geht es um Vergleichsbehandlung. Und dabei müssen wir bleiben.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Ja. Und Vergleichsbehandlung heißt hier: Es sind Observational Studies einbezogen worden, die eben nicht nur den direkten Vergleich Glargin gegen NPH vorgesehen haben, sondern die einbezogenen klinischen Studien und die einbezogenen Observational Studies vom NICE haben auch andere Komparatoren eingeschlossen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es kann ja sein, dass andere etwas anderes getan haben. Die Fragestellung – noch einmal für alle, damit es keine Redebeiträge mehr dazu gibt – hier ist, verschiedene Verzögerungsinsuline miteinander zu vergleichen. Man kann natürlich Verzögerungsinsuline mit oralen Antidiabetika vergleichen, man kann es auch anders vergleichen. Man kann Zeitpunkte vergleichen. Es gibt eine ganze Palette von Fragestellungen, die man in der Diabetologie beantworten kann, aber wir haben hier in Absprache mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss einen Teil davon ausgewählt. Und das ist hier nicht Gegenstand der Diskussion. Wir haben hier nicht zu diskutieren, welche Fragestellung wir für den Gemeinsamen Bundesausschuss beantworten. Die Fragestellung steht fest.

Und diese Fragestellung heißt: Vergleich verschiedener Verzögerungsinsuline. Das heißt: Hat ein Arzt, der mit einem Patienten ein Verzögerungsinsulin einsetzen will, einen größeren Benefit, wenn er A nimmt oder wenn er B nimmt bezüglich der Qualität der Einstellung, bezüglich des Risikos der Unterzuckerung, vielleicht anderer Aspekte, zum Beispiel

Patientenzufriedenheit? Das ist die Fragestellung. Man kann sich auch andere Fragestellungen überlegen, und die sind auch sinnvoll, aber die sind hier nicht Gegenstand.

Jetzt noch einmal bitte zurück zum Tagesordnungspunkt 2: Intervention und Vergleichsbehandlung. – Dazu Herr Freemantle, bitte.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG)** entgegnet kurz ebenfalls in englischer Sprache.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Dr. Ann-Katrin Gonschior** (sanofi-aventis): Ich möchte noch ganz kurz ein Satz dazu zitieren, auch zu dem, was Herr Freemantle sagte. Mich irritiert, dass im Berichtsplan selbst unter 3.5 steht:

„Die vorliegende Untersuchung soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Insulinanaloga darlegen.“

Wenn es so ist, dass hier dem Versorgungsalltag folgend gehandelt werden soll, ist es unverständlich, warum es zu dieser Eingrenzung des Vergleiches kommt, wie wir ihn gerade diskutiert haben. Möglicherweise liegt das alles daran, dass uns die Auftragskonkretisierung hier nicht bekannt ist und wir das nicht erfassen können. Zumindest scheint es hier einen Widerspruch in sich zu geben, dass an der einen Stelle davon gesprochen wird, man solle hier dem Versorgungsalltag folgen. Und dann wiederum begrenzt man sich tatsächlich auf die Auswahl dieses direkten Vergleiches der Insuline und schließt andere Vergleichstherapien aus, wie Herr Landgraf es ausgeführt hat.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG)**: Das kann ich logisch nicht nachvollziehen. Im Versorgungsalltag stellt sich für den Patienten, für den Arzt manchmal die Frage, welches Verzögerungsinsulin genommen wird, wenn beide sich entschieden haben, dass man jetzt mit einer Insulintherapie beginnt oder sie fortsetzt. Das ist doch eine versorgungsrelevante Frage. Und diese versorgungsrelevante Frage kann man anhand von Studien versuchen zu beantworten. Es gibt auch andere versorgungsrelevante Fragen. Wir sagen nicht, dass es die einzige versorgungsrelevante Frage bei Patienten mit Diabetes ist. Ich weiß nicht, ob das das Missverständnis ist. Wir sagen: Es ist eine Frage, die sich der Arzt oder der Patient stellen kann. Und auf diese eine Frage, die schon schwierig genug ist, versuchen wir hier eine Antwort zu bekommen. Das heißt aber nicht, dass es nicht andere Fragen gibt.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Da muss ich aber noch einmal – das habe ich letzte Woche auch gemacht – sagen, warum das vielleicht für uns schwierig ist. Hier steht der Satz, den Frau Gonschior zitiert:

„Die vorliegende Untersuchung soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Insulinanaloga darlegen.“

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Richtig!

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Aber da ist zum Beispiel überhaupt nicht mehr vom Vergleich die Rede, sondern vom Nutzen einer Langzeittherapie mit Insulinanaloga. Ich finde, der Satz erklärt ein wenig, warum wir verwirrt sind. Das tut mir leid.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ich versuche ja die ganze Zeit, zur Entwirrung beizutragen.

(Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar [sanofi-aventis]: Das ist auch gut!)

Und zwar geht es darum, tatsächlich zu untersuchen, wie sich die Wahl der Art des Insulins auf den Versorgungsalltag der Patienten auswirken könnte, und zwar dies aus validen Studien.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Um das vielleicht abschließend zu klären: Es macht meistens keinen Sinn, einen einzelnen Satz zu zitieren, sondern das im Zusammenhang zu sehen. Es geht hier um sonstige Studiencharakteristika, hier um Studiendauer. Und hier ist umschrieben, dass der Versorgungsalltag so ist, dass man nicht drei Tage, sondern über eine längere Zeit mit Insulin behandelt wird. Darauf bezieht sich das. Also, bitte den Berichtsplan nicht nur so lesen, wie man es will, sondern so, wie er aufgestellt ist.

(Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar [sanofi-aventis]: Also, das tue ich ganz bestimmt nicht!)

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Herr Paar, ich glaube nicht, dass hier wirklich ein Missverständnis vorliegt. Es ist eine klare Fragestellung. Es geht darum, dass man die Insuline, wenn ein Patient sie anwendet, sie im Unterschied zum Beispiel zu Antibiotika nicht kurze Zeit, sondern meistens längere Zeit anwendet. Und das soll hier valide beantwortet werden. Ich bin nicht sicher, ob wir an dieser Stelle wirklich weiterdiskutieren sollten, oder Sie machen mir jetzt bitte klar, was tatsächlich und auch für mich nachvollziehbar das Problem hier ist.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich möchte an der Stelle den Vorschlag machen: Aus unserer Sicht wäre es sinnvoll, sich die Verordnungsgewohnheiten der antidiabetischen Therapie anzusehen und die Verordnungsgewohnheiten in die Beantwortung der gestellten Frage einzubeziehen, die relevant sind und die auch im Wettbewerb um den gleichen Patienten stehen. Das ist beim Typ 1 eben nicht nur Lantus gegen NPH, sondern es ist auch die Frage Lantus gegen Pumpe. Das ist bei Typ 2 auch die Frage Lantus gegen Mischinsulin.

Das ist auch die Frage bei OAD-Versagen, mit welcher Behandlung ich weitermache. Das ist eine ganz relevante Frage. Dazu gibt es Langzeitstudien, und die müssen in die Nutzenbewertung hinein. Das ist unser Petition.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich würde mich jetzt wiederholen, wenn ich darauf antworten würde. Ich wiederhole mich trotzdem noch einmal, aber zum letzten Mal: Man kann sich die Frage anschauen, ob eine Behandlung mit langwirkendem Insulin und kurzwirkendem Insulin der Behandlung – von mir aus auch mit Lantus – mit Pumpe mit nur kurzwirkendem Insulin überlegen oder unterlegen ist. Das kann man sich anschauen. Das ist unter Umständen vor allem bei Typ-1-Diabetes eine sehr relevante Fragestellung und ist auch untersucht worden. Das ist nicht unsere Fragestellung hier.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Aber dann ändern Sie bitte den Berichtsplan für Typ 1.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wenn das erforderlich ist. Anscheinend haben Sie das tatsächlich missverstanden. Vielleicht müssen wir diese Fragestellung noch einmal ganz genau aufnehmen. Hier geht es darum, die Fragestellung bezüglich der Art des Verzögerungsinsulin zu beantworten und nicht bezüglich der Strategie der Therapie.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Das ist wichtig.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Genau! Das ist augenscheinlich missverstanden worden. Das werden wir noch einmal ausführlich darstellen.

Andere Aspekte der Vergleichsbehandlung?

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Als abschließende Beantwortung auf die Frage von Herrn Kaiser zur Studie zum Typ 1, wo wir ein bisschen sensibler geworden sind, was den Einschluss/Ausschluss von Studien angeht: Diabetes Care 1999 – kurz für alle, damit alle es wieder vor Augen haben –, Langzeitstudie über ein Jahr: 56 Typ-1-Patienten, zwei Gruppen, Humalog versus Normalinsulin, Gesamtdosis initial bei Einschluss so um die 34; alle hatten Normalinsulin initial. Von diesen 34 Gesamtinsulin, waren 22 Normalinsuline und 12 Einheiten NPH. Das lief über ein Jahr. Nach bereits zwei Monaten ergab sich eine signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes, und er hat sich dann auch über die 12 Monate Verlaufsdauer stabilisiert. Der Grund, warum das nicht mit eingenommen wurde, war Ihr Ausschlusskriterium oder Einschlusskriterium E 4.2.: „In beiden Gruppen vergleichbare und in Deutschland verfügbare und gegebenenfalls zugelassene Blutzucker senkende Behandlung.“

Was passierte nach einem Jahr? In der Lisprogruppe müssen sie NPH erhöhen, weil Normalinsulin ein Teil der Basalfunktion übernimmt. Das weiß jeder klinisch tätige Diabetologe. In der Normalinsulingruppe ist das natürlich so geblieben, weil dort die

Hypoglykämiegefahr sonst entsprechend größer wäre. Und dass das als Grund genommen wird, nicht mit einbezogen zu werden, zeigt, dass Sie lange keine Patienten gesehen haben.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Letzten Mittwoch noch, Herr Matthaei!

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Dass Sie jetzt die Ergebnisse darstellt haben und nicht das Studiendesign, zeigt vielleicht, dass Sie vielleicht nicht häufig Studien lesen; denn das ist das Entscheidende für den unfairen Vergleich.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich bitte jetzt nicht, auf dieser Ebene fortzufahren. Wer hier Patienten behandelt, wer hier Studien liest, das spielt jetzt keine Rolle, sondern wir wollen uns hier an den Argumenten festhalten. Wir müssen in das Studiendesign hineinschauen. Das bezieht sich jetzt nicht auf diesen Berichtsplan, sondern auf einen anderen Vorbericht. Wenn das tatsächlich so ist, dass Studien nicht korrekt ausgeschlossen werden, dann ist zum Diskussionszeitpunkt des Vorberichts Gelegenheit, darüber zu sprechen. Ansonsten würde ich jetzt gerne zu der eigentlichen Fragestellung zurückkommen, die uns hier beschäftigt.

Wir kommen jetzt zu

### **Tagesordnungspunkt 3:**

#### **Besondere statistische Verfahren und besonderer Umgang mit fehlenden Werten bei Patient-reported Outcomes**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Frau Ebrahim, was ist dabei besonders zu diskutieren.

**Susanne Ebrahim (IQWiG):** Das geht zurück auf eine Stellungnahme von der Firma Sanofi-aventis. Die Firma hat darauf hingewiesen, dass bei Patient-reported Outcomes, sogenannten PROs, gesonderte statistische Verfahren anzuwenden seien und eben auch ein besonderer Umgang mit fehlenden Werten. Wir möchten einen Vertreter der Firma darum bitten auszuführen, welche statistischen Verfahren Sie hier meinen und was Sie mit dem speziellen Umgang in Bezug auf PROs von fehlenden Werten meinen.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Ich kann dazu etwas sagen. Bei den Patient-reported-Outcomes ist es in der früheren Vergangenheit so gewesen, dass wir selten 100 % Rückläufe gehabt haben. Es gibt immer – weil die Patienten das ja ausfüllen und irgendwann zurückgeben eine geringere Rücklaufquote, als wir das bei den klinischen Daten haben. Insofern haben wir zunächst einmal eine andere Datengrundlage.

Bei multinationalen Studien haben wir ein zweites Problem. Wir haben auch in früheren Anhörungen zu Vorberichten schon diskutiert, dass die eingesetzten Instrumente nicht immer in der Übersetzung der Landessprache vorliegen, was auch immer schon zu einer Reduzierung

dieses Datensatzes führt. Da wir das vorher wissen, haben wir natürlich eine Fallzahlplanung, die dennoch eine Auswertung zulässt. Für das ganze Thema PROs wird ja die ganze Fragestellung neben der klinischen Fragestellung aufgesetzt und folgt etwas anderen Kriterien, als sie das im Bereich der klinischen Daten tut.

Deswegen ist unser Petition: Wenn ich einen Berichtsplan mache, muss ich diesen Besonderheiten der PRO-Erhebung und der -Auswertung auch Rechnung tragen. Und das erkennen wir in den Berichtsplänen nicht. Sie haben praktisch ein Raster, das Sie gleichsam über die klinischen Daten wie auch über die PRO-Daten anlegen. Wir müssen auch anmerken, dass es zu jedem Erhebungsinstrument praktisch eine eigene Bedienungsanleitung gibt.

Beim DTSQ heißt es zum Beispiel: Eine Studiendauer von acht bis zwölf Wochen ist angemessen. Deswegen muss aus unserer Sicht das Einschlusskriterium, was die Studiendauer – es ist E3, glaube ich – anbelangt, nicht „24 Wochen“ lauten, sondern das muss auf die akzeptierten PRO-Erhebungsinstrumente ausgerichtet sein. Sonst blenden Sie ja valide Studienergebnisse aus.

**Susanne Ebrahim (IQWiG):** Eine Nachfrage: Ich habe immer noch nicht verstanden, was der besondere, spezielle Umgang bei PRO-Daten ist.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Das habe ich Ihnen doch gerade erklärt: Wir brauchen andere Einschlusskriterien für die Bewertung der PRO-Ergebnisse.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Einschlusskriterien?

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Ja, Ihre Einschlusskriterien des Berichtsplans, die 24 Wochen sind falsch für PRO.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Warum?

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Weil für den DTSQ zum Beispiel festgelegt ist, dass eine Studiendauer von acht bis zwölf Wochen ausreicht, und weil wir zum Beispiel im Vorfeld wissen, wenn wir eine gewisse Menge Missings haben, dass die Größe des Kollektives dennoch ausreichend ist, um zu validen Aussagen zu kommen. Das wird ja im Vorfeld geplant. Ich sage mal: Die, die durch die Sprache herausfallen, kennen wir. Wir wissen auch, wie hoch die Rücklaufquote ist. Da ist, wie gesagt, der Schwund etwas höher, weil diese Information nicht so im direkten Zugriff ist wie die klinische Information.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nein, da kann ich Ihnen noch nicht folgen. Wenn wir sagen, dass wir für bestimmte patientenrelevante Aspekte, die auch das Wohlbefinden des Patienten beeinflussen, eine bestimmte Laufzeit brauchen, zum Beispiel ein halbes Jahr, damit wir tatsächlich abbilden, wie sich der HbA1c-Wert verändert und wie auch die Qualität der Einstellungen die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung beeinflusst, und dass darüber hinaus die Häufigkeit von Unterzuckerung auch

Patientenbefinden und Patientenzufriedenheit mehr die Therapie beeinflusst, dann könnte es doch sein beziehungsweise es ist sehr wahrscheinlich, dass wir durch kürzere Laufzeiten bei den PROs den Einfluss dieser validen Kriterien auf die Patientenzufriedenheit gar nicht abbilden können. Insofern wäre es falsch, kürzere Laufzeiten für diese Aspekte zu nehmen. Natürlich kann man Patienten schon nach einem Tag befragen. Aber nach einem Tag wird Ihnen ein Patient nicht sagen können, ob er mit einer Therapie zufrieden ist oder nicht. Er wird sagen: Ich will das erst einmal ausprobieren. Wie ist meine Qualität der Blutzuckereinstellung? Habe ich damit Unterzuckerung? Wie gut kann ich andere Aspekte adaptieren? – Erst dann kann er Ihnen valide über seine Zufriedenheit berichten.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Herr Knollmeyer, noch mal: In Ihrer Stellungnahme – nicht in Ihrer persönlichen, sondern von Sanofi-Aventis – steht: „ein für PROs spezieller Umgang mit fehlenden Werten und spezielle statistische Verfahren“. Unsere Frage zielt auf diese beiden Punkte ab. Wie ist der spezielle Umgang mit fehlenden Werten? Dass es Probleme mit nicht sprachadaptierten Fragebögen gibt, ist etwas anderes, es sind aber keine fehlenden Werte. Spezieller Umgang mit fehlenden Werten, spezielle statistische Verfahren – genau das ist die Frage.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Ich antworte gerne darauf. Wir haben entsprechende Literaturstellen angegeben. Es gibt verschiedene Papiere, die wir auch zitiert haben. Sie haben gerade in Ihrer Replik ein Szenario geschildert, das zu einer erhöhten Menge an Missings führt, eben die Beteiligung von Patienten.

(Zuruf: Missings?)

– Doch, das sind Missings. Sie gehen bei Ihrer Beschreibung davon aus, wie viele Patienten insgesamt eingeschlossen worden sind und für wie viele Patienten die PRO-Ergebnisse zu den Erhebungszeitpunkten vorgelegen haben. Da gibt es für uns eine andere Herangehensweise als bei den klinischen Daten; denn hier ist von vornherein schon eine gewisse Ausfallrate angelegt.

Und zum zweiten Punkt habe ich noch keine valide Antwort erhalten. Ich bleibe dabei: Bei PROs werden von vornherein für die Fragebögen andere Laufzeiten angegeben. Wenn man diese Laufzeiten für den Fragebogen hat, wo am Ende valide Ergebnisse herauskommen, dann darf man diese Studienergebnisse nicht aus der Betrachtung ausblenden. Da können wir uns nicht damit zufriedengeben, dass Sie sagen: Ich lege hier die gleiche Studiendauer als Mindeststudiendauer an. Das ist falsch.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich habe Ihnen vorhin erklärt, warum das richtig ist.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Kurz direkt zu dem ersten Punkt: Ich darf festhalten, dass das, was Sie unter speziellen Umgang mit fehlenden Werten und speziellen statistischen Verfahren

meinen, sich in den dort zitierten Literaturstellen widerspiegelt. Darüber hinaus gibt es jetzt keine weiteren Ergänzungen. Sie haben ja gerade darauf verwiesen und auch Literatur zu diesem Satz zitiert.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Gut. Aus unserer Sicht ist das in der schriftlichen Stellungnahme klar zum Ausdruck gebracht und auch mit Literatur belegt worden, und wir haben das hier verbal noch einmal ergänzt.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Wir beschäftigen uns gerade mit der Frage besonderer statistischer Verfahren.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Wir beschäftigen uns nicht mit der Behandlungsdauer.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Eigentlich eine Klarstellungsbitte! Ich habe bei TOP 3 nicht ganz verstanden, ob wir uns mit Behandlungsdauer beschäftigen oder nicht. Ich habe jetzt eben verstanden, wir behandeln es nicht. Das kommt dann später noch einmal.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Von unserer Seite gibt es da nichts.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Dann würde ich es für „Sonstiges“ beantragen.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Ich wollte nur noch einmal zu Protokoll geben, dass wir uns, was die Statistik betrifft, auf die Stellen 38, 39 bezogen haben.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): EMEA und FDA.

**Susanne Ebrahim** (IQWiG): Die haben wir uns auch angesehen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Fertig?

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Ich wollte nur wissen, wo wir sind. Wir sind nicht da, wo ich meinte. Deshalb nachher.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Dann kann ich das vielleicht fürs Protokoll festhalten: Herr Freemantle plädiert unter anderem dafür, eine Worst-Case-Szenario-Analyse durchzuführen bei einer größeren Anzahl von fehlenden Daten.



**Dr. Guido Skipka** (IQWiG): Meiner Meinung geht aus unserem Berichtsplan nicht hervor, dass wir bezüglich PROs fehlende Werte genauso behandeln wie bezüglich anderer Endpunkte. Es ist uns durchaus bewusst, dass man für jede Situation und jeden Endpunkt schauen muss, was die richtige Strategie ist, was den Umgang mit fehlenden Werten angeht. Das ist bei PROs unter Umständen anders als bei anderen Endpunkten. Aber das muss man sich auch bei allen klinischen Endpunkten einzeln anschauen.

Ein Beispiel: Eine LOCF-Strategie, die am meisten verwendet wird, kann bei PROs sinnvoll oder sinnlos sein, die können bei klinischen Parametern sinnvoll oder sinnlos sein. Das ist meiner Meinung nach nur ein Missverständnis. Aus dem Berichtsplan – oder Sie müssen mich korrigieren – geht nicht hervor, dass wir das alles über einen Kamm scheren. Ganz im Gegenteil! Wir schauen uns das für jede Situation spezifisch an.

(Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar [sanofi-aventis]: Okay!)

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Ich wollte nur sagen: Sie hatten eben den Satz von Herrn Freemantle übersetzt und zu Protokoll gegeben. Den hatte ich anders verstanden. Sie hatten gesagt, Freemantle hätte plädiert dafür, eine Worst-Case-Analyse zu machen. Wenn ich ihn richtig verstanden habe, dann war das Wörtliche: „an also pessimistic view on a certain extent“. Das ist etwas anderes. Das möchte ich hier zu Protokoll geben. Denn das wäre ein klassischer Fall von selektivem Zitieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Es ging darum, wie man mit fehlenden Werten umgehen kann. So habe ich sein Kommentar verstanden. Aber vielleicht kann Freemantle selber noch sagen, was er gemeint hat.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Sie plädieren also dafür, bei fehlenden Werten verschiedene Verfahren anzuwenden, sich das aus verschiedenen Blickwinkeln anzuschauen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Herr Skipka, ich bin Ihnen für Ihre Klarstellung sehr dankbar; denn im Berichtsplan ist zum Umgang mit den PRO-Daten bisher nichts extra festgelegt, sondern es sind die gleichen Kriterien angelegt worden. Unser Petitum ist es, dass der Berichtsplan speziell für die PRO-Zielgrößen auch die entsprechenden Festlegungen enthält. Das ist das, was wir von einem Berichtsplan erwarten.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja, dann werden wir es uns noch einmal anschauen, wie wir mit den fehlenden Werten umgehen. Das ist richtig. Und Sie haben ja auf die Zitate verwiesen.

**Dr. Franz Hessel** (sanofi-aventis): Vielleicht in Reaktion auf das, was Herr Skipka gerade schon gesagt und was, denke ich, auch durch Herrn Freemantle noch einmal bestätigt wurde. Es sollten für die entsprechenden Parameter die passenden entsprechenden Verfahren auch für das Handling von Missing Values verwendet werden. Sie haben das eigentlich ganz gut klargestellt. Es ist nicht ein Cut Point, wie es jetzt bei den 24 Wochen ein bisschen herüberkam. Wenn man den Berichtsplan so direkt liest, begründen Sie die 24 Wochen Mindeststudienlaufzeit damit, dass Sie sagen: Es sind klinische Parameter, die ich erst nach 24 Wochen sehe, und damit habe ich aber auch eine Limitierung für Lebensqualitätstudien, für PRO-Studien, die unserer Meinung in Einzelfällen eben nicht gerechtfertigt ist. Insofern ist unsere Anregung, die Sie bestätigt haben, Herr Skipka, für die entsprechenden Parameter auch das entsprechende Verfahren zu nehmen, das adäquat ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Aber natürlich ist es so, dass diese Parameter auch einen Einfluss auf die Patientenlebensqualitäten und die Patientenbehandlungszufriedenheit haben. Könnten Sie insofern noch einmal sagen, warum Sie glauben, dass, ohne dass man diese Parameter eigentlich valide beurteilen kann, bei kürzerer Laufzeit die der sogenannten PROs valide beurteilt werden können.

**Dr. Franz Hessel** (sanofi-aventis): Wir stützen uns auf die Empfehlungen für die einzelnen Instrumente, die ja auch die Personen, die sie entwickelt und auch mitgegeben haben ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das ist etwas anderes.

**Dr. Franz Hessel** (sanofi-aventis): Zum Beispiel gibt es zu dem DTSQ – von Frau Claire Bradley persönlich gegeben – die Einschätzung: Es müssen nicht zwingend 24 Wochen sein. Es kommt auf den Kontext an. Da gebe ich Ihnen recht. Aber es ist unserer Ansicht nach nicht gerechtfertigt, einen Cut Point, der definitiv für alle Parameter gilt, im Vorfeld festzulegen. Wir sind hier in einem Berichtsplan.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Schauen Sie sich an, wann bestimmte Instrumente einsetzbar sind und welche Fragen man damit beantwortet. Wenn wir sagen, wir wollen die Patientenzufriedenheit dann messen, wenn der Patient tatsächlich genügend Erfahrung und genügend Zeit hatte, die Auswirkung einer bestimmten Therapie auf die Qualität seiner Blutzuckereinstellung und auf die Komplikationen – die akuten Komplikationen, nicht die Langzeitkomplikationen – festzustellen, dann sind bestimmte Laufzeiten notwendig, damit der Patient das feststellen kann. Es genügt nicht, eine sehr kurze Studie zu nehmen, weil der Patient das dann gar nicht beurteilen kann. Das war der Hintergrund.

**Dr. Franz Hessel** (sanofi-aventis): Ein Satz dazu: Es gibt eben auch PRO-Instrumente, die eben nicht explizit auf die klinischen Parameter, die Sie als Begründung mit anführen, abzielen. Insofern, denke ich, ist es eine Diskussion, die individuell zu dem Instrument zu führen ist, was es eben misst und was man damit messen möchte.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Noch einmal dazu, weil jetzt, denke ich, das Thema Behandlungsdauer auf der Tagesordnung ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Nein, das machen wir unter „Verschiedenes“.

(Dr. Markus Frick [Sanofi-aventis]: Okay!)

Wir wollten jetzt nur bezüglich der PROs reden, ob man die anders auswertet, ob man andere ...

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Dann mache ist das später. Ich hatte nur „24 Wochen“ gehört. Aber dann komme ich nachher noch einmal darauf zurück.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das geht nicht verloren.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich ziehe meine Wortmeldung unter dem Gesichtspunkt zurück.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert** (Deutscher Diabetes Bund): Ich wollte noch einmal – wir haben es auch in unserer Stellungnahme angesprochen – auf die Studiendauer zu sprechen kommen. Wenn Sie 24 Wochen als Endpunkt zugrunde legen, dann fallen ja Ergebnisse unter dem Tisch.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das machen wir nachher unter „Verschiedenes“, Herr Wölfert.

(Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert [Deutscher Diabetes Bund]: Gut, dann komme ich nachher noch einmal darauf zurück!)

Jetzt ging es erst einmal um besondere statistische Verfahren. Das geht nicht verloren. Das Thema hat Herr Paar schon angemeldet. Die Studiendauer machen wir dann unter „Verschiedenes“. Das ist ein Extrapunkt. Da kann man nicht nur diese besonderen Punkte betrachten, sondern man muss auch anderes sehen.

Ich schlage vor – wir haben kurz nach zwölf –, dass wir jetzt eine Pause von 25 Minuten machen, also bis halb eins. Wir haben eine kleine Stärkung vorbereitet und machen dann mit den zwei noch verbliebenen Tagesordnungspunkten weiter. Da wir ja unter „Verschiedenes“ einige Punkte haben, die Sie angemeldet haben, werden wir wahrscheinlich auch die ursprünglich vorgesehene Zeit brauchen.

Dann können wir jetzt mal eine kurze Pause von 20 Minuten machen.

(Unterbrechung von 12:04 bis 12:29 Uhr)

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nach der kleinen Stärkung machen wir jetzt weiter mit

#### **Tagesordnungspunkt 4:**

#### **Bedeutung der Gewichtsentwicklung und der Insulinbehandlung bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Vervölgyi, hatten wir da etwas, was unklar war? – Bestimmt!

**Dr. Volker Vervölgyi:** (IQWiG): Es gab eine Stellungnahme von der Firma Novo Nordisk, die auf die Bedeutung der Gewichtsentwicklung unter Insulinbehandlung hingewiesen hat und die die Aufnahme der Zielgröße Körpergewicht als eigenständige Zielgröße in die Berichtspläne als notwendig erachtet, und das sowohl für Typ-1- als auch für Typ-2-Diabetes. Aus unserer Sicht kam es dabei zu einem durchaus diskutablen Punkt, den wir an dieser Stelle gerne erörtern möchten. Vielleicht könnte ein Vertreter der Firma Novo Nordisk kurz mal für alle Anwesenden ihre Argumentation zusammenstellen und vielleicht auch auf mögliche Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes eingehen.

**Dr. Martin Grundner** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Das ist sicherlich ein Thema, das sicherlich eine eigene Runde möglich machen könnte. Es geht einfach darum, dass wir wissen, dass sowohl bei Typ-1- wie bei Typ-2-Diabetes durch die Intensivierung einer Therapie, vor allem aber bei Typ-2-Diabetes durch die Einleitung einer Insulintherapie, mit einer relevanten Gewichtszunahme zu rechnen ist. Wir wissen aus DCCT und UKPDS auch, dass im weiteren Verlauf über mehrere Jahre mit einer stetigen Gewichtszunahme zu rechnen ist.

Auf der anderen Seite ist uns auch bekannt, dass auf verschiedenen Ebenen diese Gewichtszunahme als problematisch zu werten ist, zum Beispiel als psychologische Barriere auf dem Weg zu einer Insulintherapie, zu einer Intensivierung der Therapie. Es gibt verschiedene Daten sowohl für Typ-1- wie für Typ-2-Diabetes, dass eine Korrelation zum Auftreten von weiteren Risikofaktoren besteht: Hyperlipidämie, erhöhter Blutdruck. Die Mortalitäts- und Morbiditätsdiskussion im engeren Sinne muss man sich sicherlich sehr genau anschauen. Aber auch da reduziert eine gewollte Gewichtsabnahme die Morbidität offensichtlich. Aus dem Grund sind wir der Meinung, dass das Gewicht wie in den Leitlinien für den Typ-2-Diabetes im Rahmen einer Risikofaktorintervention Berücksichtigung finden sollte.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Eine Nachfrage: Welches Gewicht genau?

**Dr. Martin Grundner** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Das wäre der Gegenstand der Diskussion. Von den Studiendaten her ist das, was wir da anbieten, das Körpergewicht beziehungsweise der Body-Mass-Index.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Eine bestimmte Gewichtszunahme ist zum Beispiel bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ja gewünscht, wenn die Insulintherapie anfängt.

**Dr. Martin Grundner** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Da geht es sicherlich auch um Unterschiede zwischen den Substanzen. Wir wissen, dass ein Patient, der mit einer Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes kommt, erst mal Volumenverluste ausgleichen muss und Ähnliches, was man dann sicherlich als physiologisch bezeichnen würde. Ich denke nur, dass wir beim Typ-2-Diabetes dann eben auch über den Verlauf sehen, dass eine Gewichtszunahme auftritt, die sicherlich als problematisch gewertet werden muss und jetzt nicht mit diesen physiologischen Effekten zu tun hat, die wir zum Beispiel bei einer Erstmanifestation sehen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Auch beim Typ-2-Diabetes ist ja die Gewichtsabnahme, also eine katabole Stoffwechsellage, der Grund für die Einleitung einer Insulintherapie.

**Dr. Martin Grundner** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Richtig!

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Welche Gewichtszunahme sehen Sie in diesem Fall aus der Sicht eines negativen Parameters als patientenrelevant an?

**Dr. Martin Grundner** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Da müsste man mit Sicherheit Methoden entwickeln und sicherlich noch einmal eine Literaturrecherche durchführen. Bei „relevant“ muss man sicherlich auch unterscheiden: Zielen Sie jetzt auf eine psychologische Relevanz oder auf eine pathophysiologische Relevanz, auf eine prognostische Relevanz ab? Aber grundsätzlich habe ich wenig Zweifel, dass jede signifikante Gewichts Differenz – das fängt im Allgemeinen bei 300, 400 Gramm an – in dem Zusammenhang auch als wünschenswert und als relevant zu betrachten ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Dazu weitere Stellungnahmen?

**Dr. Karim El-Haschimi** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Würden Sie das denn so stehen lassen? Haben wir Ihre Frage beantwortet?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja, Sie haben zumindest mir die Frage beantwortet, dass Sie das nicht genau untersucht haben, was für die Patienten relevant ist. Zumindest habe ich das nicht gehört. Auch bei Typ-2-Diabetes ist nicht jede Gewichtszunahme ein negativer Patientenendpunkt, ob es als Surrogat oder als valider Patientenendpunkt betrachtet wird. Es gibt auch eine gewünschte Gewichtszunahme ...

(Dr. Karim El-Haschimi [Novo Nordisk Pharma GmbH]: Beim Typ-2-Diabetes?)

Beim Typ-2-Diabetes, ja. Es gibt sogar kachektische Patienten bei Typ-2-Diabetes. Es geht darum, welche Gewichtszunahme bei welchen Patienten in welchem Ausmaß, also in welchem Bereich des Body-Mass-Index als ein negativer Parameter betrachtet wird. Das ist, glaube ich, eine unserer Fragen. Und darauf habe ich nicht so richtig eine Antwort gehört.

**Dr. Martin Grundner** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Ich denke, aus methodischen Gründen müsste man primär auf die Therapieunterschiede fokussieren – hier zum Beispiel zu NPH-Insulin, auch bei Patienten, die bereits eine Insulintherapie haben. Wir kennen aus den Zulassungsstudien oder den großen Phase-III-Studien die RCTs. Wir haben da eine vergleichbare Ausgangssituation, die Randomisierung. Das ist sehr homogen unter diesen Aspekten. Ich denke, dass dann solche Effekte wie der Einstellungseffekt, Wiederauffüllen nach einer chronischen Hyperglykämie, ja vergleichbare Effekte in beiden Armen sind und dass wir darüber hinaus nach einem halben Jahr, nach einem Jahr – hoffentlich vielleicht auch mal über längere Zeitdauer – dann zeigen können, dass sich eben das herausbildet, was der Insulintherapie beziehungsweise der Therapieintensivierung zusätzlich geschuldet ist. Das würde ich bei diesem Parallelvergleich sehen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Es ist ein Unterschied für die Patienten, ob eine Gewichtszunahme von, sagen wir, drei Kilogramm zu einem Body-Mass-Index von 25 oder von 35 führt. Das ist nicht das Gleiche. Insofern müsste man die Gewichtszunahme in den Studien differenziert betrachten.

(Dr. Martin Grundner [Novo Nordisk Pharma]: Richtig!)

Unsere Frage ist: Haben Sie dies getan?

**Dr. Martin Grundner** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Das haben wir getan, ja. Da Sie dies ansprechen: Es gibt diese Body-Mass-Korrelationen. Bezogen auf den Baseline-Body-Mass-Index gibt es für verschiedene Therapieschemata bezogen auf die RCTs.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Also gibt es in den Studien einen Bereich, der definiert ist, bei dem man sagt: Dies ist eine Gewichtszunahme, die jetzt unerwünscht ist.

(Dr. Karim El-Haschimi [Novo Nordisk Pharma GmbH]: Ohne Wertung!)

– Ja, gut, es geht um negative Aspekte, nicht um positive Aspekte der Gewichtszunahme. Ist es möglich, aus Studien zu trennen, was eine gewünschte, was eine nicht relevante und was eine unerwünschte Gewichtszunahme ist?

**Dr. Martin Grundner** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Ich wüsste jetzt nicht, wie man das aus einer Insulintherapiestudie evaluiert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Indem man es vorher bei einer solchen Studie prospektiv definiert. Zum Beispiel könnte man sagen: Jede Gewichtszunahme, die über irgendeinem Grenzwert, zum Beispiel über dem Body-Mass-Index von 30, liegt, ist ein negativer Endpunkt in dieser Studie. Das könnte man machen oder etwas anderes. Das ist nur ein Beispiel.

**Dr. Martin Grundner (Novo Nordisk Pharma GmbH):** Gut, dann werden wir das sicherlich als methodischen Hinweis in zukünftige Designs einfließen lassen. Es ist nur so, dass wir dieses Phänomen jetzt in sehr konsistenter Form und aus meiner Sicht auch in sehr relevanter Form zur Kenntnis nehmen. Wir reden hier wohl gemerkt von Gewichtsunterschieden von 1 bis 2 Kilogramm.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Im Mittel; es kann natürlich im Einzelfall mehr sein.

**Dr. Martin Grundner (Novo Nordisk Pharma GmbH):** Natürlich und auch durchaus, wie wir eben gesehen haben, auf das bestehende Körpergewicht bezogen. Das ist gerade ein besonders ausgeprägter Effekt bei besonders adipösen Patienten.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Unsere Frage bezog sich darauf, ob es im Berichtsplan notwendig ist, zur Interpretation bestimmte Einschluss- oder Ausschlusskriterien zu berücksichtigen, die eine solche Differenzierung zwischen einer gewünschten und ungewünschten Gewichtszunahme möglich machen, ob Sie also aus Ihrer Sicht im Berichtsplan etwas ergänzen würden, damit dies in Kenntnis der Studien, die Sie ja gemacht haben, besser abgebildet wird.

**Dr. Martin Grundner (Novo Nordisk Pharma GmbH):** Ich würde aus meiner Sicht und in Kenntnis unserer Studien eine signifikante Gewichtsunterschied als relevant ansehen, auch aus meiner klinischen Praxis.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Jemand von der Arbeitsgruppe noch dazu? – Also, aus meiner klinischen Praxis würde ich sagen: Nicht jede Gewichtszunahme ist da unerwünscht. Gerade bei Patienten, die lange ein Zu-wenig an Insulin hatten, ist es sicherlich so, dass ...

**Dr. Martin Grundner (Novo Nordisk Pharma GmbH):** Entschuldigung, ich glaube, da sind wir uns einig, was diese Effekte angeht. Das ist sicherlich nicht damit gemeint.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Gut.

**Dr. Karim El-Haschimi (Novo Nordisk Pharma GmbH):** Ganz kurz noch mal: Ich bin noch vor zwei Jahren in der Praxis gewesen. Wir sprechen über die meisten Patienten. Natürlich – Sie haben recht – gibt es Einzelfälle, die man herausgreifen sollte, die man besonders beleuchten müsste. Aber beim typischen Typ-2-Diabetiker haben wir doch das Problem, dass

er unter einer guten Insulintherapie eigentlich zunimmt. Und das ist ja nicht gewollt, weil sich die Insulinresistenz in Risikofällen erhöht und diese Dinge. Für den Großteil der Patienten ist es nicht gewollt, dass sie an Gewicht zunehmen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist ja unbestritten, dass die Gewichtsentwicklung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ein großes Problem ist, sonst hätten wir bei dieser Erkrankung unter Umständen nicht so viele Therapieprobleme. Es ist die Frage: Was beeinflusst genau den Unterschied in der Wahl des Verzögerungsinsulins und welche Änderungsgrößen in welchem Bereich muss man sich anschauen? Das war meine Frage.

**Prof. Dr. Stephan Matthaei (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Vielleicht ein Argument, um das sozusagen mit einem Parameter zu belegen, der Sinn macht. Wie viel Gewicht nehme ich pro HbA1c-Punktsenkung zu? Es macht vielleicht Sinn, dass man das mit verschiedenen Substanzen vergleicht. In der Regel, wenn wir uns die Daten anschauen, haben wir pro HbA1c-Punktsenkung zwei Kilogramm Gewichtszunahme. Das ist der Punkt, den Sie ansprechen. Wenn Sie eine Substanz hätten, die den HbA1c von acht auf sechs bringt bei einer Gewichtszunahme von null, dann wäre das sicherlich klinisch relevant. Vielleicht wäre das ein sinnvoller Parameter: Effekt der HbA1c-Besserung in Prozent aufs Gewicht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, könnte sein. Auch das ist noch nicht genau genug. Wenn man das als einen wesentlichen Parameter in Zukunft genauer betrachten soll, dann muss man sich das tatsächlich besser anschauen; denn wir wissen, dass es auch nicht egal ist, in welchem Bereich des Körpers man Fettansammlungen hat. Es gibt ja sogar protektive Fettansammlungen – die berühmte Birnenform –, und es gibt halt negative epidemiologische Effekte. Dann müsste man sich genau anschauen, wo, in welchem Ausmaß und in welchem Bereich das festzustellen ist und wie lange das dauert. Nivelliert sich das über ein Jahr oder über zwei Jahre? – Das wäre etwas, was sicher für uns wichtig wäre. Vielleicht könnte man dazu noch genauere Aussagen bekommen.

**Dr. Martin Grundner (Novo Nordisk Pharma GmbH):** Da gebe ich Ihnen uneingeschränkt recht. Sicherlich werden wir solche Daten brauchen. Das läuft ja auch schon vielfach. Gerade die Untersuchung, die Sie angesprochen haben: Wie ist die Fettverteilung überhaupt? Wie muss man das werten? – Da werden wir ja auch in den nächsten Jahren Daten bekommen.

Für mich ist zum jetzigen Zeitpunkt festzuhalten: Die Zulassungsstudien sind gelaufen, wie sie sind. Wir sehen daraus primär Gewichts differenzen. Die können wir ablesen. Ich nehme das als Anregung gerne auf, um im zukünftigen Design das entsprechend zu berücksichtigen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich komme darauf so genau zu sprechen, weil wir in unseren Berichtsplänen schon versuchen zu entscheiden: Handelt es sich hierbei um einen validen Surrogatparameter, oder handelt es sich um einen Surrogatparameter, der nicht valide ist, oder ist uns unklar, ob er valide oder nicht valide ist? Und dafür braucht man natürlich im Vorfeld mehr Daten, um das besser beschreiben zu können.



Nun kommen wir zu

### **Tagesordnungspunkt 5:**

#### **Verschiedenes**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Der ist sonst ganz kurz und wird jetzt wohl länger ausfallen. Dazu haben wir vonseiten des Institutes nichts? – Doch dann fangen wir damit an.

**Dr. Volker Vervölgyi (IQWiG):** Herr Prof. Sandow hat in seiner Stellungnahme auf eine mehrjährige Studie hingewiesen zur Untersuchung der Retinopathie. Wir würden gerne nur fragen, wann uns die Daten zur Verfügung stehen könnten?

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Die Studie ist in der Datenerhebung abgeschlossen. Sie wird derzeit ausgewertet. Wir gehen davon aus, dass die Ergebnisse im zweiten Quartal des nächsten Jahres zur Verfügung stehen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das wäre ja schon bald.

**Dr. Wolfgang Landgraf (sanofi-aventis):** Also zum ADA 2008 werden die Daten publiziert.

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Erstmals!)

– Ja.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Man muss natürlich sehen, dass da eine riesige Zahl an Befunden erhoben worden ist. Das ist eine extrem große Logistikherausforderung gewesen. Bei so großen Studien kann es immer passieren, dass bei der Bearbeitung der Daten noch Fragen auftreten, die dann der weiteren Klärung bedürfen und auch eine Publikation noch weiter verzögern könnten. Insofern kann man zurzeit nur ungefähre Angaben machen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, wir warten alle sehr gespannt darauf. Ursprünglich sollten die Daten ja 2004 vorliegen.

(Widerspruch von Sanofi-aventis)

Die ganze Welt schaut darauf, wie nun die Daten bei dieser Studie sind.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Herr Prof. Sawicki, das hätten wir gerne so geleistet. Aber wenn eine Studie 2001 geplant wird, fünf Jahre dauert, dann kann es, glaube ich, nicht sein, wenn eine Zwischenauswertung nicht vorgesehen ist, dass im Jahre 2004 Daten vorliegen. Insofern: Die Studie ist planmäßig gelaufen und wird hoffentlich auch planmäßig beendet werden.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Da sind wir sehr gespannt.

**Susanne Ebrahim (IQWiG):** Eine Nachfrage: Könnten Sie uns die Studiennummer nennen?

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** 4016.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist alles zu dem Punkt? – Okay.

Herr Paar hatte einige Punkte angemerkt. Vielleicht können wir die nacheinander abarbeiten. Könnten Sie mir dann unter Tagesordnungspunkt 5 die weiteren Punkte sagen, sodass wir sie nacheinander besprechen?

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Das war in der Stellungnahme von Prof. Sandow; das war gerade angekommen. Einerseits hat Prof. Sandow vorgeschlagen, neben dem HbA1c, der unbestreitbar ein sehr guter Surrogatparameter ist, Nüchternblutzucker, postprandiale Blutzucker und Tagesprofile in der Nutzenbewertung mit zu berücksichtigen.

Der nächste Punkt war bereits besprochen. Das war ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Studiendauer?

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Nein, das kommt noch. – Der nächste Punkt war die Mitogenität. Da hatten Sie gesagt: Das wird nicht Teil des Berichtsplanes sein.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Pathophysiologische Betrachtungen werden wir nicht anstellen als Ergebnis des ...

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Wir hätten halt nur darum gebeten – das habe ich aber schon gesagt; das hat Prof. Sandow beschrieben –, dass die gesamte zur Verfügung stehende Literatur berücksichtigt wird.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Für die Fragestellung die gesamte Literatur berücksichtigt wird, die den Einschlusskriterien entspricht, natürlich.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Ja. – Dann geht es um die Studiendauer.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Entschuldigung, Herr Paar, wir würden dann über die Mitogenität nicht weiter sprechen.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Nein, das hatte ich ja gesagt: Das haben wir abgehakt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das können wir auch unter „Verschiedenes“ nicht machen. Das ist keine Fragestellung.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Dann hat er bei der Zielgröße Erblindung dafür votiert, sie hinsichtlich Veränderung des Augenbefundes zu erweitern.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Dann ist der Begriff der stationären Behandlung jeglicher Ursache für ihn fragwürdig und für mich auch, nachdem ich mich vorbereitet hatte. Warum stationäre Behandlung jeglicher Ursache? Meinen Sie auch – nur als Beispiel – Schilddrüsenoperationen oder Gallensteinoperationen? Darüber, warum das ein Endpunkt ist, will ich gern sprechen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja, können wir machen.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Und ich will auch über den Begriff Zielgröße „Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie“ sprechen. Ich würde gerne besser verstehen, was damit gemeint ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Weitere Punkte?

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Das sind eigene, die haben nichts mit Prof. Sandow zu tun, aber ich warte erst einmal.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Ich hätte einen Punkt zum Zeitplan.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Den machen wir mal zum Schluss.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Ich hätte noch einmal das Thema Therapiedauer; das hatte ich vorhin angemerkt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Therapiedauer habe ich notiert. Das ist nicht Zeitplan. Zeitplan ist, wann welche Produkte publiziert werden.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Dann habe ich noch ein Problem mit einer Begründung: ethische Setzung. Das ist die Frage, warum man sich auf schwere Hypoglykämien und nicht auf Hypoglykämien und sonstige festlegt.

Dann habe ich noch eine kurze Frage zu Studientypen.

Und schließlich: inwiefern es sinnvoll ist, Typ 1, Typ 2 bei der Bewertung von solchen Parametern zu trennen, die sich durchaus sinnvoll zusammenlegen lassen?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das sind ja mehr Tagesordnungspunkte als davor. Da müssen wir halt kurz durch.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich möchte noch die Beurteilung der Studienqualität auf die Tagesordnung setzen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja, Studienqualität.

**Dr. Willi Schnorpfeil** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Ich habe auch noch einen Punkt zum grundsätzlichen Verfahren, ob hier nicht anstelle der Nutzenbewertung eine Kosten-Nutzen-Bewertung angemessen wäre.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ach, nicht schon wieder! Nein.

**Dr. Willi Schnorpfeil** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Das hängt schon damit zusammen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Wir haben einen Auftrag, und der ist zur Nutzenbewertung und nicht zur Kosten-Nutzen-Bewertung, und wir sind gehalten, uns an die Aufträge zu halten. Bitte nicht noch einmal! Wir entwickeln gerade die Methodik dazu. Wir werden auch irgendwann zur Kosten-Nutzen-Bewertung beauftragt werden. Das werden wir dann machen. Aber im Moment können wir nicht Dinge tun, die nicht dem Auftrag entsprechen.

**Dr. Willi Schnorpfeil** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Auf der anderen Seite tun Sie Dinge, die nicht dem Gesetz entsprechen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das tun wir nicht.

**Dr. Willi Schnorpfeil** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Insofern sehe ich das ein bisschen kritisch. Aus meiner Sicht zeigt unsere Fachinformation schon ganz eindeutig, dass wir einen Vorteil haben gegenüber NPH-Insulin. Das ist festgestellt durch die Zulassungsbehörde. Und wenn dieser Vorteil da ist, dann bedeutet das, dass ein Zusatznutzen für die Patienten existiert mit der Konsequenz, dass das IQWiG beziehungsweise der G-BA keine Nutzenbewertung allein durchführen darf, sondern eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchführen muss. Das ist das neue Gesetz ab dem 1. April.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Also, darüber werden wir jetzt nicht sprechen.

**Dr. Willi Schnorpfeil** (Novo Nordisk Pharma GmbH): Und das ist schon eine Frage von grundsätzlicher Bedeutung, weil der Berichtsplan an der Stelle dann letztlich falsch ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Also, es ist falsch, und darüber werden wir jetzt nicht sprechen.

Gibt es noch andere Punkte, die Ihnen wichtig sind?

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das haben wir jetzt unter „b“.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert (Deutscher Diabetes Bund):** Studiendauer haben wir?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Haben wir. Dazu wollten Sie sich äußern?

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert (Deutscher Diabetes Bund):** Ich hätte sonst noch ein paar kleine Fragen. Vielleicht kann ich sie auch gleich so loswerden.

Bei der letzten Anhörung hatten wir von Ihnen die Stellungnahme bekommen. Die liegen uns diesmal nicht vor. Können wir die noch bekommen?

Das Zweite: Es wäre hilfreich, wenn die Tagesordnung, die Sie aufstellen, uns früher zugestellt würde.

Das Dritte, was wir auch schon mehrfach beredet haben, ist die kurzfristige Einladung zu dieser Anhörung, damit wir uns besser darauf vorbereiten können.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das sind allgemeine Aspekte. Die Stellungnahmen können eingesehen werden. Ist das richtig?

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Sie können eingesehen werden und werden mit den Berichten dann veröffentlicht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Die Einladungen sind zum Teil kurzfristig, das ist richtig. Sie sind meist unterhalb von drei Wochen, als Vorwarnzeit manchmal noch kürzer. Das liegt daran, Herr Wölfert, dass die Abläufe im Institut durch verschiedene Absprache gestrafft werden müssen. Wir können nicht immer weiter die Abarbeitung verzögern, sodass es zum Teil durchaus zu Einladungen kommt, die vielleicht nur eine Woche oder zehn Tage ...

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert (Deutscher Diabetes Bund):** Ich wollte dazu nur sagen: Wir sind ja ehrenamtlich aufgestellt. Wenn so etwas auch noch in die Urlaubszeit fällt, haben wir durchaus Probleme. Deshalb möchte ich das noch einmal anmerken.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, das ist richtig. Das verstehen wir. Wir bemühen uns, soweit es irgendwie möglich ist, die Vorwarnzeiten zu verlängern und die Zeiträume für die entsprechenden Schritte der Bearbeitung der Berichte frühzeitig bekannt zugeben. Wir werden auch – das ist Plan in diesem Jahr – auf der Internetseite jeweils aktuell publizieren, mit was man wann rechnen muss, sodass die Vorwarnzeiten länger werden. Allerdings kann sich das wieder auch verschieben und ändern, sodass man sich nicht darauf

verlassen kann, dass das, was da steht, auf ewig so gilt, sondern unter Umständen kurzfristig verschoben wird.

Dann gehen wir die Punkte kurz durch.

### **Tagesordnungspunkt 5:**

#### **a) Nüchternblutzucker, postprandialer Blutzucker**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das wird als Anregung aufgenommen. Nun gut, das ist eine Diskussion, inwieweit der Nüchternblutzucker und der postprandiale Blutzucker als valider Surrogatparameter zu betrachten ist. Das zieht sich ja durch die Diabetologie seit langer Zeit, sogar noch in der Vor-HbA1c-Ära. Die Älteren werden sich daran erinnern. Offensichtlich erinnere ich mich nur allein an den J-Wert.

(Dr. Johannes Knollmeyer nickt.)

Auch noch Herr Knollmeyer. Aber ansonsten ist das bei den Jüngeren ja vergessen. Es ist nicht belegt, dass es sich um einen validen Surrogatparameter handelt. Wir haben einen besseren Parameter für die Beurteilung der Blutzuckereinstellung. Und der bessere Parameter und nicht der schlechtere Parameter wird deswegen von uns betrachtet.

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Auf Seite 6 des Berichtsplans A05-01 Typ 1 – langwirksame – findet sich unter langfristige Komplikationen des Typ-1-Diabetes ein letzter Absatz, in dem es um HbA1c und die Validität geht. Darin wird praktisch dargestellt, dass HbA1c aus Sicht des Instituts ein valider Surrogatparameter für Endpunkte ist. Dann kommt aber der abschließende Satz:

„Da insulinspezifische nützliche oder schädliche Effekte nicht ausgeschlossen werden können, ist die alleinige Verwendung eines HbA1c-Wertes zur Nutzenbewertung der Analoga allerdings unzureichend.“

Das heißt, es wird wieder das zurückgenommen, was man vorab erklärt hat.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Richtig.

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Das deckt sich nicht mit Ihrem Methodenpapier, weil zu der Übertragbarkeit nichts ausgeführt ist. Da sind sehr harte Hürden, denen sich Surrogate stellen müssen, genannt. Diese Hürde ist eine neue Hürde, und man hat gesagt ...

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Das ist ein Missverständnis. Ein Surrogat ist natürlich ein Surrogat für irgendetwas. Eine Nutzenbewertung bezieht natürlich verschiedene Aspekte ein. Das heißt, wenn zum Beispiel eine Substanz eine spezielle unerwünschte Wirkung hat, eine

Nebenwirkung, dann deckt der HbA1c diese Nebenwirkung nicht ab. Das heißt, man muss sich für die gesamte Nutzenbewertung natürlich anschauen, was für Schäden entstehen.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Dann ist das in der Tat ein Missverständnis. Das heißt, Sie übertragen durchaus schon Wirksamkeitsdaten HbA1c von dem einen Insulin auf das andere anhand des HbA1c.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Anhand HbA1c schon. Auf diesen Aspekt der mikro- / makrovaskulären Endpunkte bezogen.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Ach so. Ich hatte es so verstanden, dass der HbA1c praktisch für jedes einzelne Arzneimittel neu validiert werden muss. Das ist nicht der Fall. Okay.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Aber ein interessanter Aspekt.

(Heiterkeit)

Die Firma Lilly hat irgendwann einmal behauptet, dass eigentlich nur für ihre Insuline die Reduktion der mikrovaskulären Endpunkte zweifelsfrei belegt ist. Das gilt für Insuline anderer Firmen nicht.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Aber das wollen wir jetzt nicht kommentieren.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich möchte noch einmal auf ein Papier aus Sheffield hinweisen. Das ist eine Übersichtsarbeit, die eine ganze Liste von Studien aufführt, in denen die Zusammenhänge zwischen Nüchtern- oder postprandialer Blutglukose und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität beschrieben ist. Ich würde anregen, dass die auch noch einmal in die Prüfung einbezogen wird, bevor die Formulierung der Zielgrößen, was die Glykämie anbelangt, beschlossen wird.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Kurze Nachfrage dazu. Dieses Papier ist ebenfalls zitiert?

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Das ist in unserer Stellungnahme nicht zitiert, weil wir es hinterher erst herausgefunden haben. Aber wir schicken es Ihnen gerne zu.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Schicken Sie es uns zu, aber ich glaube nicht, dass das eine neue Erkenntnis ist; denn der Zusammenhang zwischen postprandialen Blutzuckerwerten und makrovaskulären Ereignissen ist ja lange bekannt. Die entscheidende Frage ist, ob Sie durch die Senkung des postprandialen Blutzuckers makrovaskuläre Ereignisse reduzieren. Das ist die Frage. Und die können Sie aus epidemiologischen Studien nicht ableiten, sondern eben nur aus Interventionsstudien. Und da fehlen uns solche Daten. Da gibt es verschiedene Interpretationen. Der epidemiologische Zusammenhang ist eigentlich nicht bestritten. Insofern ist die Studie nicht wirklich etwas Neues.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Aber es wäre auch nicht widerlegt, dass die Absenkung auf diese niedrigeren Werte für die Patienten mit einem Rückgang der kardiovaskulären Morbidität / Mortalität zusammenhängt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Darüber könnten wir jetzt lange diskutieren. Es sind ja ganze Workshops über mehrere Tage, über diese Fragestellung abgehalten worden. Verschiedene Daten, zum Beispiel die UKPDS-Daten und auch die Avandia-Daten sprechen ja dagegen, dass die Blutzuckersenkung zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führt. Im Gegenteil: Es ist unter Blutzuckersenkung ja eine Steigerung der kardiovaskulären Ereignisse beschrieben worden.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Gut, das Avandia war ja in einem anderen Setting. Das sind ja Typ-2-Diabetiker gewesen, die noch mit Tabletten geführt werden können.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Na gut, aber zumindest führte eine Blutzuckersenkung nicht zu einer Senkung der kardiovaskulären Ereignisse. Vielleicht war es sogar umgekehrt.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich glaube aber, dass diese Studie zur Beantwortung der Fragestellung, die hier zur Diskussion steht, nicht geeignet ist. Sie entsprechen im Übrigen auch nicht den Einschlusskriterien des IQWiG.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Wir diskutieren jetzt abstrakt. Wir diskutieren, ob der HbA1c-Wert oder die Blutzuckereinstellung ein valides Surrogat für makrovaskuläre Ereignisse ist. Und da muss man sich, wie Sie richtig gesagt haben, das natürlich auch aus anderen Interventionen anschauen: Führt eine Senkung des HbA1c-Wertes in anderen Untersuchungen zu einer Reduktion von makrovaskulären Ereignissen? – Und das ist nicht der Fall. Im Gegenteil! Es gibt mehrere Studien, die zeigen, dass die Blutzuckersenkung mit bestimmten Präparaten, zum Beispiel mit einer Kombination von Sulfonylharnstoffen und Metformin, zu einer Steigerung der kardiovaskulären Ereignisse führt.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich möchte in dem Kontext noch einmal auf die evidenzbasierten Leitlinien – es sind eigentlich alle Leitlinien, die ich aufgefunden habe – hinweisen, wo eindeutig Glykämieziele genannt sind. Es gibt auch ein Papier, das im Vorlauf zu den Disease-Management-Programmen geschrieben wurde – ich glaube, es ist Ihnen beiden bekannt –, in dem die Zusammenhänge zwischen Blutzuckerabsenkung und der Reduzierung von bestimmten Endpunkten hergestellt worden sind. Das war die Arbeitsgruppe Sankt-Franziskus-Hospital im Jahre 2003, glaube ich.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): 2002.



**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Dann haben Sie das, glaube ich, falsch verstanden. Die Autoren sitzen ja hier am Tisch. Dann müssen Sie dieses Papier falsch verstanden haben.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Auch da würde ich Ihnen das Zitat gerne noch einmal zuschicken.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das können Sie machen, aber das ist uns natürlich bekannt.

Dann kommen wir jetzt zu

### **Tagesordnungspunkt 5:**

#### **b) Studiendauer**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Dazu gibt es, glaube ich, die meisten Äußerungen.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert (Deutscher Diabetes Bund):** Ich möchte Ihnen widersprechen, dass wir als Betroffene nicht innerhalb von wenigen Wochen feststellen können, ob wir ein Wohlbefinden haben oder nicht. Befindlichkeiten der Betroffenen kann man durchaus in schnelleren Zeitabläufen erkennen. Insofern lassen sich auch ein Zusatznutzen und auch eine Verbesserung der ganzen Situation feststellen. Insofern ist eine Studiendauer, die Sie mit 24 Wochen festgelegt haben, für unsere Begriffe nicht opportun.

Ich möchte das, wie wir es in der Stellungnahme dargestellt haben, auch noch einmal unter dem Gesichtspunkt Kinder ansprechen. Gerade da sind ja kürzere Studiendauern erforderlich, weil man Kinder nicht zu lange entsprechend testen kann. Es gibt Studien, die unter einem halben Jahr ablaufen und die die Lebensqualität belegen. Diese sind aber von Ihnen merkwürdigerweise oder aufgrund dieser Tatsache nicht berücksichtigt worden.

Hier will ich noch einmal die Studie von Witthaus ansprechen, die ich mir notiert habe. Der hat festgestellt, dass in 28 Wochen entsprechende Lebensqualitätsverbesserung nachweislich eingetreten ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Aber 28 Wochen wären länger als 24 Wochen.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert (Deutscher Diabetes Bund):** Sie haben die Studie, glaube ich, nicht ...

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Wir haben noch gar keinen Bericht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wir haben bisher noch keinen Vorbericht. 28 Wochen sind doch länger als 24 Wochen. Insofern würde sie nach unseren Einschlusskriterien eingeschlossen werden.

(Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert [Deutscher Diabetes Bund]: Sie wird eingeschlossen! Gut!)

Aber wir haben keinen Vorbericht. Insofern können wir nicht Studien nicht eingeschlossen haben.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert (Deutscher Diabetes Bund):** Okay. – Aber ich wollte nur auf diese Studie hinweisen,

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Vielen Dank, aber die werden wir finden!)

weil wir das in der Stellungnahme nicht gemacht haben. Deswegen bitte ich das zur Kenntnis zu nehmen. Aber wie gesagt: Die Lebensqualität können wir durchaus in kürzeren Zeitabläufen bewerten.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Die Lebensqualität kann man sogar auch punktuell bewerten. Man kann bei uns allen, die wir hier sitzen, die Lebensqualität bewerten.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert (Deutscher Diabetes Bund):** Wir haben nur Bedenken, dass gewisse Studien unter den Tisch fallen, weil Sie ja eine entsprechende Begrenzung eingegeben haben. Und dann können Sie keinen Zusatznutzen feststellen, und dann haben wir natürlich als Patienten ein Problem: Wenn Sie keinen Zusatznutzen feststellen, heißt das ja nicht, dass keiner da ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist richtig, das heißt nicht, dass keiner da ist. Es ist die Frage: Was machen wir, wenn wir Studien haben, die diese Behandlung 24 Wochen und länger betrachten? Man kann daraus Schlussfolgerungen bezüglich des HbA1c-Wertes und der Unterzuckerung ziehen.

Welche Aussagen hätten dann kürzere Studien? Nehmen wir einmal an, sie gehen in die gleiche Richtung, dann ist es nicht notwendig, sie zu betrachten, weil sie die Aussage nicht ändern. Oder sie gehen in die andere Richtung, sie sagen etwas anderes als Studien, die länger durchgeführt werden. Dann ist die Frage, ob Kurzzeitstudien längere Betrachtungen aufheben können, dass man sagen würde: Na gut, man sieht einen Nutzen über zwei Monate. Man sieht keinen Zusatznutzen über sechs Monate, und deswegen ist Nutzen da. Das ist ein Problem in der Schlussfolgerung.

Deswegen würden wir uns primär auf die Betrachtungszeiten fokussieren, die eine valide Aussage zu den Endpunkten, zu den Blutzuckerwerten, also HbA1c-Wert und Unterzuckerung erlauben. Und bei Behandlung von Patienten in der Praxis kann man

natürlich einen Patienten jederzeit fragen, wie es ihm geht. Das weiß er sehr genau. Aber wenn man in einer Studie mit einer neuen Intervention anfängt, dann braucht man eine gewisse Zeit, vor allen Dingen bei Insulin. Bei oralen Antidiabetika mag das anders sein, aber bei Insulin braucht man eine gewisse Zeit, bis der Arzt und auch der Patient sagen: Ja, jetzt habe ich eine gewisse stabile Einstellung erreicht. Drei Monate sind dafür eigentlich schon knapp. Aber da hängt es auch davon ab, ob man Typ-1-Patient oder Typ-2-Patient ist. Aber drei Monate sind eigentlich schon die untere Grenze, bis mal einer sagt: Jetzt habe ich jemanden stabiler.

Und im weiteren Anschluss für den Parameter HbA1c braucht man ja eine gewisse Zeit, bis er stabil ist. Drei Monate zum Beispiel. Und dann haben Sie ein halbes Jahr aus der Einstellungsphase und aus der Änderungsphase des HbA1c-Wertes für eine tatsächlich aussagekräftigere Studie.

**Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert** (Deutscher Diabetes Bund): Ich bleibe bei meinen Bedenken, dass bei dieser Fristsetzung Studien durchaus außen vor bleiben können und wir nicht zu einer Erkenntnis kommen, die sowohl positiv als auch negativ sein kann.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das wäre schlecht, wenn wir valide Erkenntnisse ausblenden. Aber das werden wir dann auf der Ebene des Vorberichts gegebenenfalls diskutieren, ob es solche aussagekräftigen Studien gibt. Wir haben zum Beispiel bei Typ-1-Diabetes kurzwirksame Insulinanaloga.

(Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert [Deutscher Diabetes Bund]: Gibt's gar nicht!)

Da wurde auch vorgebracht, dass eine Betrachtung kürzerer Studienlaufzeiten eine Änderung unserer Aussage bewirken würde. Wir haben uns daraufhin die Studien angeschaut und sind eigentlich zum gegenteiligen Ergebnis gekommen. Wenn überhaupt, dann spricht die Betrachtung kürzerer Studienlaufzeiten bei Kindern gegen Insulinanaloga, falls man überhaupt eine Richtung erkennen will. Aber wie gesagt: Wir glauben nicht, dass das valide ist, weil es einfach zu kurz ist.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Aus folgendem Grund: Die Studien, die sechs Monate dauern, haben natürlich auch eine kurze Vorlaufzeit. Das heißt, in sechs Monate dauernden Studien wird die Zeit initial nicht weggeschmissen, sondern was dort passiert, wird selbstverständlich auch berücksichtigt.

Sodann übersetzt **Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG) seine Entgegnung in die englische Sprache.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** erwidert in englischer Sprache.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Okay.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Zur Studiendauer. Ich verstehe die ersten Ausführungen mit dem, was Herr Freemantle gesagt hat, folgendermaßen: Dadurch, dass sie explizit die kürzeren Laufzeiten ausschließen, muss ich das so verstehen, dass die Ausführungen, dass Sie sagen, da seien keine Daten enthalten, die wir gebrauchen könnten, nur Vermutungen sind, weil Sie die Studien ausgeschlossen haben und sie nicht analysieren. Das finde ich problematisch. Ich verstehe den EbM-Ansatz so, wie Herr Freemantle das gesagt hat: dass man sich alles anschaut und dann die Schlüsse daraus zieht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich würde sehr darum bitten, bei den Beiträgen, die Sie jetzt leisten, neue Aspekte anzubringen, sonst werden wir hier nicht fertig. Das haben wir ja schon diskutiert. Und darauf brauche ich jetzt nicht noch einmal zu antworten.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Auch noch einmal, aber hoffentlich mit neuem Zungenschlag, zu den 24 Wochen: Ich habe ganz interessiert gehört, dass Sie eben sagten: Eigentlich hat man eine stabile Einstellung nach drei Monaten

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Frühestens!)

– frühestens –, und dann braucht einfach dieses Instrument HbA1c noch drei Monate Latenz. Aber das ist eine HbA1c-Instrument-Latenz. Psychometrische Instrumente haben diese Latenz nicht. Das heißt, das ist eigentlich ein Argument dafür zu sagen, dass drei Monate für psychometrische Instrumente reichen, weil ich ja nicht die HbA1c-Latenz bei diesen Instrumenten habe. Das nur zum Eingang.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Entschuldigung! Dazu: Aber der Patient wird doch in seiner Zufriedenheit mit der Behandlung davon beeinflusst, wie die Qualität seiner Einstellung ist. Das heißt, ein Patient, dem Sie nach sechs Monaten sagen, er habe mit dem Insulin einen HbA1c-Wert von 10, der wird vielleicht weniger zufrieden sein mit der Therapie, als wenn Sie ihm sagen, er habe einen HbA1c-Wert von 6.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Das ist jetzt eine Annahme. Aber das ist eine Setzung, die Sie auch gemacht hatten.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist aber eine plausible Annahme.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Ich kann Ihnen eine Gegenthese entwickeln.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Wir können Herrn Wölfert mal fragen.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Ja, gleich.

(Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert [Deutscher Diabetes Bund]: Unterzuckerung merke ich schon vorher!)

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Es ging jetzt um die Qualität der Einstellung des HbA1c-Wertes, nicht um Unterzuckerung.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Worauf ich hinauswill, ist, dass dieser One-size-fits-all-Ansatz von 24 Wochen aus meiner Sicht deshalb nicht sinnvoll ist, weil wir verschiedene Fragestellungen und verschiedene Instrumente haben, die differenziert betrachtet werden müssen. Sie argumentieren auch ausschließlich metabolisch. Der Satz heißt:

„[...] auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die Blutzuckersenkende Wirkung über mehrere Monate hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Hypoglykämien) gegenüber gestellt werden kann. In die vorliegende Untersuchung fließen daher nur Studien mit einer minimalen Laufzeit von 24 Wochen ein.“

Das ist aber eine rein metabolische Begründung, die für andere Instrumente wie psychometrische Instrumente – wir sind bei PROs, Patientenzufriedenheit, Lebensqualität – so nicht greift. Da würde ich es als sinnvoll erachten, zumindest für die auch eine Begründung zu finden.

Wir haben es ja hier mit artifiziellen Setzungen zu tun, die weitgehende Auswirkungen auf das ganze Ergebnis haben können, nämlich: welche Evidenz man wegschmeißt. Dieser Punkt ist ja nicht trivial.

Ich finde es völlig absurd, wenn man dann beim Cross-over-Ansatz sagt „zweimal 24 Wochen“ und auch das wieder metabolisch begründet. Aber dann brauche ich für dieses Instrument plötzlich zweimal 24 Wochen, was ich eben nach 24 Wochen – ich bin weiterhin bei PROs – messen kann. Spätestens da wird es dann wirklich absurd, für PROs dann auch diese zweimal 24 Wochen vorzusehen. Das ist einfach nicht mehr ableitbar.

Um das Ganze noch ein bisschen mit Empirie zu unterfüttern: Ich habe mal – das ist sicherlich keine systematische Recherche, aber ich habe in die PROQOLID-Datenbank geschaut, da sind 30 Diabetesinstrumente für psychometrische Bewertung drin. Von denen geben 18 Angaben zu Messintervallen, wann man Veränderungen messen kann: kleiner / gleich 4 Wochen sind 14 von 18. Das sind 77,8 %. Und bei sechs Monaten oder darüber liegen nur zwei dieser Instrumente. Ich denke, man muss sich damit auch noch einmal

auseinandersetzen, ob die Frist dieser Fragestellung in diesem Instrument wirklich angemessen ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Da können Sie sicher sein, dass wir uns damit auseinandergesetzt haben.

(Dr. Markus Frick [sanofi-aventis]: Aber dann schreiben Sie es rein!)

Ich kann Ihnen noch einmal sagen, dass es sinnvoll ist, den Zeitpunkt der Beurteilung der Qualität der Therapie durch die Patienten dann zu setzen, wenn der Patient auch tatsächlich in der Lage ist und weiß, wie seine Qualität der Blutzuckereinstellung ist und wie er zum Beispiel die Stabilität der Einstellungen mit den Unterzuckerungen sieht. Und das ist nicht bei Kurzzeitstudien. Zumindest ist das unsere Meinung. Sie haben eine andere Meinung. Die haben wir jetzt ausgetauscht.

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Nur als Antwort: Dann wäre es schön, wenn man vielleicht ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Um mit Joschka Fischer zu antworten: Ich bin nicht überzeugt.

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Vielleicht kann man das in den Berichtsplan aufnehmen,

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Im Protokoll, ja, im Berichtsplan, glaube ich, nicht!

welche Erwägungen Sie dazu geführt haben.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, das werden wir begründen.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Ich möchte auch noch einmal darum bitten, dass Sie das begründen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, sicher, das werden wir tun.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Ich möchte noch ergänzen: Sie beziehen sich ja bei der 24-Wochen-Begründung auf die EMEA-Papiere.

(Moderator Prof. Dr. T. Peter Sawicki [IQWiG]: Auch!)

Für mich ist nicht verständlich, warum Sie dann bei den Cross-over-Trails die EMEA-Empfehlungen nicht heranziehen. Die lautet nämlich anders als das, was Sie derzeit als Mindestgrenze angeben. Das wird auch relevant. Wir haben Cross-over-Studien, die in diesem Bereich liegen, die der EMEA-Empfehlung entsprechen, die aber beim IQWiG mit der jetzigen Mindeststudiendauer durchs Raster fallen. Das ist eine relevante Fragestellung.

Und wenn man das EMEA-Papier so prominent hinstellt, dann bitte auch für alle Studienarten und nicht nur selektiv dort, wo es vielleicht gerade den Wunschvorstellungen entspricht.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Das EMEA-Papier ist – folgend den Ausführungen im Methodenpapier 2.0 – ja eine Quelle, an der wir uns orientieren – das, was die Zulassungsbehörden als Mindestmaß für die Feststellung von tatsächlicher Wirksamkeit sehen. Für uns kommt Nutzen nach Wirksamkeit. Es ist ähnlich so, wie das Herr Freemantle eben geschildert hat, dass auch bei den Zulassungsbehörden zwar eine andere Art von Evidenz mit in die Entscheidung einfließt, also auch kürzere Studien, das aber im Grunde genommen aufeinander aufbaut. Und man wird irgendwann sagen: Wenn bestimmte Studien, kürzere Studien ein bestimmtes Ergebnis zeigen, dann geht man eben auch in die nächste Phase hinein und sagt: Und jetzt machen wir unsere konfirmatorischen Studien und wollen damit den Wirksamkeitsnachweis führen.

Das heißt: Für uns ist bei der Grenze die Dauer, die für den Wirksamkeitsnachweis in konfirmatorischen Studien geführt wird, das Entscheidende. Es geht also nicht darum, wenn da irgendwo mal steht: „Da ist eine Cross-over-Studie, es darf in irgendeiner Phase zu irgendeiner Fragestellung auch mal vier oder zwölf Wochen sein“, dass das dann als Begründung hineingezogen wird, sondern – noch einmal –: Es ist eine Orientierung für die Minstdauer des Nachweises der Wirksamkeit. Aber zusätzlich ziehen wir natürlich auch Kriterien heran, die auf diese Fragestellung zutreffen.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** An der Stelle sind Sie nicht transparent. Sie haben in Ihrem Berichtsplan für die zweimal 24 Wochen keine Begründung stehen. Sie haben sie nur bei den Parallelgruppenstudien gegeben. Da haben Sie die EMEA angegeben.

(Dr. Thomas Kaiser [IQWiG]: Dann nehmen wir das noch einmal auf und werden das entsprechend ergänzen!)

Und das bitte ich Sie noch einmal zu prüfen. Wenn ich Kriterien anlege, dann darf ich sie nicht selektiv anlegen. Wenn ich sage, dass das, was EMEA da festhält, richtig ist, dann ist das nicht nur für parallel richtig, dann ist das auch für Cross-over richtig. Und dann komme ich bei Cross-over zu anderen Studienlaufzeiten.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Wir werden das aufnehmen und das genau begründen.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wir haben das aufgenommen, dass das aus Ihrer Sicht so ist.

Dann schließe ich diesen Punkt jetzt ab mit einer zusammenfassenden Bitte des Institutes für die Laufzeit der Studien vor allen Dingen an die Hersteller. Statt hier immer wieder seit Jahren zu argumentieren und zu diskutieren, ob man Kurzzeitstudien einschließt, die sicherlich nicht die Realität der Patientenbehandlung über Jahre, wenn nicht Jahrzehnte abbilden, wäre es gut, wenn Sie auch im Patienteninteresse Langzeitstudien durchführten. Dass wir dieses Thema auf der Tagesordnung haben, das wissen Sie seit drei Jahren. In diesem Zeitraum wäre Zeit genug gewesen, Halbjahresstudien durchzuführen, die auch valide sind.

Es wäre gut, wenn Sie überlegten, ob Sie vor diesem Hintergrund nicht tatsächlich etwas mehr investierten, damit wir wissen, wie Patienten langfristig – und ein halbes Jahr ist sicherlich nicht langfristig, sondern eher kurzfristig – auf längere Zeit mit solchen Präparaten zurechtkommen, und nicht immer wieder darüber diskutierten, ob man da nicht auch Momentaufnahmen aufnimmt. Aber das ist aus unserer Sicht nur ein Appell außerhalb der Diskussion der Berichtspläne. Und weil ich Sie hier habe, nutze ich diese Möglichkeit, damit Sie das vielleicht in Ihre Firmen weitertragen und sich überlegen, ob es nicht Sinn macht, tatsächlich Langzeitstudien zu machen.

**Dr. Steffen Wahler** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Es wusste nur keiner, dass Sie drei Jahre brauchen, um so weit zu kommen. Man ging ja eher davon aus, dass Sie schneller mit solchen Berichten fertig werden. Ich will Ihnen jetzt nicht vorwerfen, dass man vor drei Jahren noch nicht hat wissen können, dass im IQWiG nach drei Jahren noch nicht einmal der Berichtsplan fertig ist. Das können Sie aber schlecht den Firmen vorwerfen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Wir haben das jetzt abgeschlossen. Das ist jetzt ein Appell. Sie können das vergessen. Ich würde das im Hinterkopf tragen, dass es sinnvoll ist, die Präparate so zu untersuchen, wie sie hinterher bei Patienten auch eingesetzt werden.

Jetzt kommen wir zu

#### **Tagesordnungspunkt 5:**

##### **c) Zielgröße Erblindung/Retinopathie**

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Ich hatte noch einmal auf die Stellungnahme von Prof. Sandow verwiesen, der vorgeschlagen hat, eben auch andere Parameter – Visusverschlechterungen, Augenhintergrundveränderungen – mit einzubeziehen.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Das ist für uns kein unklarer Punkt. Das können wir im Berichtsplan spezifizieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das können wir machen, sicher. Progression der Retinopathie.



## **Tagesordnungspunkt 5**

### **d) Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist vorhin auch vorgebracht worden. Warum glauben Sie, dass das nicht ...

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Ich würde gerne verstehen, warum Sie nicht auf die diabetesbezogenen Gründe fokussieren. Ich will es einfach verstehen. Es mag eine Begründung geben. Ich will es nur verstehen.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Wir gehen natürlich nicht davon aus, dass, wie Sie eben beschrieben haben, Gallensteinleiden von einem der zu evaluierenden Insuline mehr beeinflusst wird. Wenn man sich aber auf bestimmte Dinge der Notwendigkeit stationärer Behandlung beschränkt, dann sieht man möglicherweise andere Dinge nicht, die man in der Notwendigkeit der stationären Behandlung nicht erwarten konnte, die aber unter einem Präparat entstehen. Das Zusammengefasste berücksichtigt das. Wenn die diabetesbedingte stationäre Behandlung den wesentlichen Anteil ausmacht, dann sieht man natürlich trotzdem den Unterschied.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Dann schauen Sie sich noch einmal an, ob das diabetesbedingt ist oder nicht.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Wenn die Daten das hergeben, werden wir, sollte es einen Unterschied geben, natürlich schauen, ob das hier tatsächlich diabetesbedingt ist oder ob das hier eine unerwartet aufgetauchte Nebenwirkung ist, die unter einem der Präparate festgestellt wird.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es schließt halt eine größere Menge ein, Herr Paar.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar (sanofi-aventis):** Ich habe es verstanden. Das ist klar.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es könnte ja zum Beispiel sein, dass auch eine ambulant durchführbare Operation bei Patienten, die eine instabilere Blutzuckereinstellung haben, dann doch zu einer stationären Aufnahme führt, obwohl das eigentlich nicht etwas ist, was primär diabetologisch ist.

## **Tagesordnungspunkt 5:**

### **e) Symptome bei Hyperglykämien**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Was war da das Problem?

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Eine genaue Spezifizierung, was das für Symptome jetzt sind. Was meinen Sie damit?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das, was in den Lehrbüchern steht.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Das, was in den Lehrbüchern steht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja. Polyurie, Polydipsie zum Beispiel. Alles, was Symptome sind, die Patienten bei Hyperglykämie angehen und was ursächlich auf die Erhöhung des Blutzuckers zurückzuführen ist.

Wir sind hier nicht in einer Situation – vielleicht ist das auch das Missverständnis –, wo wir eine Studie planen. Wenn wir eine Studie planen würden, würden wir sagen, das und das wird abgefragt. Wir müssen jetzt schauen, was in den Studien erhoben worden ist

(Dr. Thomas Kaiser [IQWiG]: Und das zuordnen!)

– genau –, und das zuordnen. Das ist eine etwas andere Situation als die Planung einer Studie.

## **Tagesordnungspunkt 5**

### **f) Zeitplan**

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Mit dem Amendment ist der Zeitplan abgetrennt. Gab es dafür einen besonderen Grund? Denn das ist neu. Da fragt man sich immer, warum.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Immer dann, wenn ein neuer Zeitplan notwendig wird, wurde es bisher im Berichtsplan publiziert. Das werden wir in Zukunft aber nicht machen, sondern wir werden eine Aktualisierung des Zeitplans, weil sich das auch unabhängig von Amendments ergeben kann, auf unserer Webseite vornehmen.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Dann fehlt mir persönlich im Zeitplan der Vermerk, wann – und auch im Amendment habe ich das nicht gefunden – der Bericht, der Vorbericht, also das ganze Projekt an die Erfordernisse des GKV-WSG angepasst wird. Mir fehlt das. Ich finde hier nur einen Idealzeitplan, der sehr kurz ist. Wir sind jetzt im dritten Quartal. Das, was Sie jetzt machen, führt zu einem überarbeiteten Berichtsplan, der dann irgendwann als Vorbericht herauskommt. Das heißt, die Arbeitsphase zwischen Berichtsplan und Vorbericht ist extrem kurz. Sie ist innerhalb von einem Quartal, das sind drei Monate. Und dann ist die Frage offen: Wann wird das ganze Projekt quasi nachgefahren an das, was das GKV-WSG fordert?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Alle Berichtspläne, Vorberichte und Abschlussberichte, die nach dem 1. April 2007 publiziert werden, entsprechen dem GKV-WSG.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Und wodurch entsprechen die dem dann?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** In allen Punkten.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): In allen Punkten. – Wo ist das dargelegt?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das wird in den entsprechenden Dokumenten dargelegt, wenn es erforderlich ist. Ansonsten können Sie davon ausgehen, dass das der Fall ist. Wir prüfen das.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Das heißt also automatisch, dass die zugrundeliegenden Methoden 2.0 hier das Gesetz fitten. Das ist jetzt der Rückschluss. Da Sie sagen, die Arbeitsgrundlage des IQWiG erfüllt das, heißt das automatisch, die Methoden 2.0 erfüllen die Forderungen des GKV-WSG so, dass Sie auf den Methoden 2.0 aufbauend einen rechtskonformen Bericht erstellen können. Das habe ich richtig verstanden?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das haben Sie richtig verstanden.

**Henning Thole** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Okay.

## **Tagesordnungspunkt 5:**

### **f) Schwere Unterzuckerungen**

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Das war meine Frage. Sie haben bei dem vorhin schon diskutierten Zusammenhang zwischen Hypos und HbA1c oder Stoffwechsellage ausschließlich die schweren Hypos genannt, zumindest in Typ 1. Dahinter steckt ja aus meiner Sicht eine ethische Setzung, die ich aber nicht begründet finde. Also: Warum fokussiert man sich da ausschließlich auf schwere Hypos?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Warum ethisch?

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Man sagt ja, die anderen Hypos der Patienten sind für mich nicht betrachtenswert. Das ist ja die Aussage, wenn ich sage, ich fokussiere nur auf schwere. Das ist ja durchaus eine Werteentscheidung.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nein, das ist ja die Frage, ob man bestimmte Dinge, die von Wert sind, in Studien auch zuverlässig messen kann. Das kann es ja

auch sein, wenn ich bestimmte Parameter nicht betrachte. Man kann ja in einer Studie die Mortalität nicht betrachten. Und trotzdem würde ich nicht sagen, dass die Mortalität nicht wichtig ist.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Aber hier ist sie aktiv ausgeblendet.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Vielen Dank. Das ist ein wertvoller Hinweis. Was hier eigentlich genannt sein muss, ist: sofern auch die Rate von Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien, valide berichtet ist beziehungsweise die Hypoglykämien valide erhoben worden sind. Sie haben völlig recht.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Es geht also nicht um die Schwere, sondern um die Validität der Feststellung.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Sie haben völlig recht. Danke für den Hinweis.

(Dr. Markus Frick [sanofi-aventis]: Okay, das wird sich dann in einer Änderung niederschlagen!)

Das werden wir entsprechend veranlassen.

**Dr. Steffen Wahler** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Sie haben ja den Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ genannt. Es gibt ja verschiedene Arten der Lebensqualität, aber im Gesetz steht zum Beispiel Lebensqualität als solche. Was ist eigentlich der Unterschied zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und Lebensqualität?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Lebensqualität ist zum Beispiel, wie es Ihnen im Gespräch mit mir jetzt geht. Das muss nicht gesundheitsbezogen sein.

**Dr. Steffen Wahler** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Bestens – wenn ich hier antworten darf.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Es ist also eine Verbesserung Ihrer Lebensqualität, dass Sie hier sind.

(Heiterkeit)

**Dr. Steffen Wahler** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Ja, genau.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Richtig, das ist nicht gesundheitsbezogen. Gesundheitsbezogen ist eine Lebensqualität dann, wenn es sich auf den körperlichen oder psychischen Zustand bezieht. Wir gehen hier im Institut nicht so weit, dass wir auch noch die soziale Komponente der WHO hineinnehmen.

Wenn Sie das meinen, gibt es keinen Widerspruch zwischen dem Gesetz und unseren Methoden.

**Dr. Steffen Wahler** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Was ist denn der Unterschied jetzt?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Der Gesetzgeber meint auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

**Dr. Steffen Wahler** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Ach.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja, da müssten Sie mal beim Autor des Gesetzes nachfragen.

**Dr. Steffen Wahler** (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.): Ja, da ist in letzter Sekunde die gesundheitsbezogene herausgestrichen worden.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Wenn Sie da aber genau nachschauen, auch in die Begründung und in die entsprechende Erklärung des Gesetzgebers, dann meint er die gesundheitsbezogene Lebensqualität und nicht andere Lebensqualitäten. Der Gesetzgeber ist nicht der Meinung, dass man die Qualität des Autos oder des Urlaubs auch über die Krankenkassen finanzieren sollte.

## **Tagesordnungspunkt 5:**

### **g) Studientypen**

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Ich werde es kurz machen. Ich weiß, dass das nicht das erste Mal ein Thema ist, aber es ist ein relevantes Thema und von daher auch an dieser Stelle ein relevantes Thema. Das letzte Mal haben wir es nicht besprochen. Hier ist es relevant.

Unter Punkt 3.4 – „Studientypen“ – findet sich die bekannte Einschränkung auf ausschließlich RCTs. Das wird begründet:

„Für alle unter 3.3 genannten Therapieziele [...] ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.“

Da haben wir also diesen Konstrukt der möglichen verfügbaren Evidenz, nicht der tatsächlich verfügbaren Evidenz. Normalerweise würde man jetzt über die Standards der Evidenz und Sackett usw. sprechen. Das brauchen wir an dieser Stelle nicht tun, weil Herr Sawicki selber eben gesagt hat – wörtliches Zitat –:

“EbM tells us to use best available evidence.”

Das mag jetzt dem Sprachfilter des Protokolls zum Opfer fallen. Ich sage es noch einmal auf Deutsch: Herr Sawicki hat nach meinem Verständnis gesagt: EbM legt uns nahe, die beste verfügbare Evidenz zu nutzen. Das ist in der Tat ein Problem. Ich habe nicht immer die beste theoretisch mögliche, und dann muss ich halt „track down to the best available evidence“, wie Sackett das nennt, sonst schmeiße ich Evidenz in den Mülleimer, und das ist zum Schaden aller.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Jetzt haben wir wieder diese grundsätzliche Diskussion, aber wir können sie ja führen. Es ist ja vielleicht immer wieder erfrischend. Herr Freemantle sagte ja, dass wir „all available evidence“ verwenden sollen, und daraufhin sagte ich, wenn er das jetzt auf die Bücher zurückführt, aus denen er das zitiert hat, dass da nicht „all available evidence“ steht, sondern „best available evidence“. Und das bezieht sich wiederum auf die Behandlung des Patienten durch den Arzt. Der Arzt wird, wenn ein Patient gegenüber sitzt, versuchen, die beste verfügbare Evidenz heranzuziehen. Für das Fehlen der Evidenz ist er als behandelnder Arzt nicht verantwortlich. Wenn er zum Beispiel gar keine Studien zu einer bestimmten Frage hat, dann wird er sich gegebenenfalls auch auf die Stufe 5 begeben und einen Kollegen anrufen, von dem er weiß, dass er solche Patienten besonders häufig behandelt. Wenn er nichts anderes hat. Aber er muss natürlich, bevor er seinen Kollegen anruft, schauen, ob es da nicht eine randomisierte kontrollierte große Studie gibt. Da ist nämlich eine höhere Evidenz.

Wir befinden uns hier auf einer anderen Ebene. Wir befinden uns nicht auf der Patientenbehandlungsebene, sondern wir befinden uns auf der Ebene der Evidence-based Health Care. Das heißt, wir schauen, was für Patientengruppen tatsächlich systematisch belegt ist. Und dann haben wir drei Antworten. Entweder ist es belegt oder es ist belegt, dass es so nicht ist, oder wir haben nicht genügend Informationen dazu. Und darüber machen wir uns vorher Gedanken in Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Welche Studienqualität brauchen wir eigentlich, um das, was wir an Änderungen der Parameter erwarten, auch valide heranziehen zu können? Und da nehmen wir halt eben nicht die Evidenzstufe 5, dass man jemanden anruft und fragt: „Was denkst du darüber?“, sondern dann gehen wir schon sehr viel weiter. Unter Evidenzstufe 2 und 3 gehen wir eigentlich sehr selten.

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Die Verfahrensordnung nennt uns sogar eine Evidenzhierarchie, in der dann Kohortenstudien durchaus auch als Level 2 Erwähnung finden. Es ist durchaus vereinbar mit der Verfahrensordnung des G-BA, wenn nicht gar gefordert, so etwas grundsätzlich zu berücksichtigen.

(Dr. Thomas Kaiser [IQWiG]: Vereinbar, aber nicht erforderlich!)

Man muss es diskutieren und begründen.

(Dr. Thomas Kaiser [IQWiG]: Richtig, genau!)

Und da ist die Deltadiskussion. Und ein ganz wesentlicher Punkt aus meiner Sicht ist, dass wir, wie Sie eben selber sagten – wenn ich das so sinngemäß zitieren darf –, nicht Evidence-based Medicine, sondern Evidence-based Health Care machen. Dazu gibt es eine klare Gesetzeslage. Die ist Ihnen auch bekannt. Und mit der Änderung des WSG schreibt das SGB V nicht Evidence-based Health Care, sondern Evidence-based Medicine vor. Und wenn Sie jetzt sagen: „Das machen wir aber nicht, wir machen etwas anderes“, dann sehe ich da einen deutlichen Widerspruch zu dem, auf das das Gesetz – § 35 b und § 139 a – Sie und den G-BA verpflichtet.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nein. Evidenzbasierte Medizin bezieht sich auf das Gesamte, so wie Herr Sackett es damals formuliert hat. Wir haben früher etwas anderes dazu gesagt, andere Begriffe verwendet. Aber so, wie er das formuliert, also wie er zitiert wird, bezieht sich das auf die Behandlung des einzelnen Patienten. Und so hat sich der Begriff eingebürgert. Und aus diesem Oberbegriff „Evidence-based Medicine“ oder „evidenzbasierte Medizin“ leitet man andere Teilbereiche ab. Das heißt, Sie haben eine übergeordnete Menge, und darunter fallen eben praktisch evidenzbasierte Medizin, Evidence-based Health Care usw. Und das alles sind Unterասpekte. Wir machen hier keine Behandlung des einzelnen Patienten.

(Dr. Markus Frick [Sanofi-Aventis]: Außer am Mittwoch!)

Außer am Mittwoch, ja. Ich meine „wir“.

Der Gesetzgeber meinte auch nicht, dass wir hier einzelne Patienten behandeln, sondern der Gesetzgeber hat uns in seinem Auftrag aufgefordert, die Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss an den Kriterien evidenzbasierter Medizin auszulegen.

**Dr. Markus Frick (sanofi-aventis):** Ich kann Ihnen da inhaltlich nicht folgen. Aber das müssen wir wahrscheinlich als Dissens stehen lassen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Gut.

**Prof. Nick Freemantle, PhD** trägt in englischer Sprache vor.

Der Beitrag ist nicht protokolliert.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Dann habe ich Sie missverstanden. Ich habe „all available evidence“ verstanden. Aber wir können ja im Protokoll nachhören.

**Dr. Franz Hessel (sanofi-aventis):** Eine kurze Frage noch zu dem Thema Evidence-based Medicine und Kriterien der Evidenz bezüglich Meta-Analysen. Sie haben bei den Einschlusskriterien explizit gesagt: nur RCTs. Als Rückversicherung: Sie würden dann auf dieser Ebene in der Literatursuche gezielt Meta-Analysen und dann theoretisch auch Metaregressionen mit patientenindividuellen Daten ausschließen?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Korrekt.

**Dr. Franz Hessel** (sanofi-aventis): Insofern die Frage: Warum? Wo ist die Rationale dahinter? Denn ich sehe es jetzt nach EbM-Kriterien auf einer Ebene mit den RCTs, und wir hatten vorher auch die Diskussion Hypoglykämien und HbA1c. Es macht für einzelne Aspekte durchaus Sinn, genau auf diese Art von Studien zu gehen, weil die Fallzahl ansonsten einfach für seltene Ereignisse wie schwere Hypoglykämien bei einzelnen Studien zu gering sein kann. Insofern: Es liegen klare Vorteile in Meta-Analysen von patientenindividuellen gepoolten Daten. Und warum schließen Sie die jetzt nicht in die Analyse mit ein?

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Da ist vielleicht noch ein Missverständnis. Erst einmal: Was Meta-Analysen auf der Basis von aggregierten Daten angeht, führen wir diese Meta-Analysen selber durch. Insofern gibt es keine Notwendigkeit, auf andere solche Analysen zurückzugreifen. Selbst wenn dort eine Studie mit eingefügt wurde, die bislang unveröffentlicht war, können wir solche Meta-Analysen natürlich nicht heranziehen, weil wir diese eine Studie dann selber nicht bewerten können. Das heißt, wir sind immer nur in der Situation, dass wir Analysen einbeziehen könnten von Studien, die wir selber auch bewerten können. Und dann können wir die Analysen selber machen.

Etwas anderes ist, wenn man nicht auf aggregierten Daten eine Meta-Analyse macht, sondern auf individuellen Patientendaten, dann liegen uns möglicherweise diese Informationen nicht vor. Das heißt, es ist eine darüber hinausgehende Information. Hier muss ich Sie auf den überarbeiteten Berichtsplan vertrösten; denn das ist ja eine Diskussion mit den Stellungnahmen gewesen; das ist ja auch in der Erörterung zu Clopidogrel ausführlich diskutiert worden. Hier sind wir eben in der Diskussion, wie wir mit diesem Punkt umgehen.

**Dr. Franz Hessel** (sanofi-aventis): Okay.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ich möchte in der Frage auch noch einmal das Petitum des Sachverständigen Wegscheider ansprechen, der gefordert hat, dass nicht randomisierte Studien und Register unter Beachtung der methodischen Besonderheiten in die Entscheidungsfindung einfließen müssen, weil eben auch nicht randomisierte Studien und Register insbesondere zu Fragen der Nutzenbewertung unter Alltagsbedingungen hilfreich sind, randomisierte Studien hier jedoch häufig nur ein eingeschränktes Erkenntnisspektrum bieten. Das wäre auch bei der Ausgestaltung des Berichtsplans zu berücksichtigen.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Das nehmen wir natürlich zur Kenntnis.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Sie haben ein Verzerrungspotenzial in solchen Studien, das nicht kontrollierbar ist. Zum Beispiel ist davon auszugehen, dass Patienten, die mit Humaninsulin, mit NPH-Insulin nicht gut zurechtkommen, auf Insulinanaloga gewechselt werden. Diese Patienten sind unter Umständen schwerer einzustellen. Wenn Sie dann diese Patienten in einer solchen Kohortenstudie vergleichen,



werden Sie wahrscheinlich höhere HbA1c-Werte bei Patienten mit Insulinanaloga haben. Das ist auch so. Dafür gibt es ja auch Hinweise, dass das so ist. Das könnte man dann nicht als ein Argument gegen die Insulinanaloga verwenden. Das wäre nicht valide, weil Sie eine Grundverzerrung haben.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Direkt dazu: Für mich stellt sich die Frage der Herangehensweise. Es sind zwei verschiedene Paar Schuhe aus meiner Sicht. Das eine ist die Auswahl der Evidenz und das andere ist die Bewertung der Evidenz. Ich glaube, wir sollten nicht schon bei der Auswahl anfangen, so viel herauszulassen, auch wenn es in der Bewertung hinterher vielleicht nicht ganz eindeutig ist. Für mich geht es ja erst einmal darum, die Evidenz so auszuwählen, dass ich ein möglichst breites Bild und möglichst wenig Lücken habe, wo ich dann sagen muss: Okay, es lagen keine Belege vor, sondern ich müsste erst einmal rangehen und müsste mir alles angucken und dann sehen, was für die jeweilige Situation der Studientyp ist, der mir die besten Ergebnisse liefert. Und darauf müsste ich meine Interpretation machen. Und da muss ich auch fremde Meta-Analysen mit einbeziehen und nicht nur eigene Meta-Analysen. So verstehe ich evidenzbasierte Medizin und „best available evidence“.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Es gibt ja immer auch die Möglichkeit zur Stellungnahme zum Vorbericht, wo Evidenz beigebracht werden kann, die aus Ihrer Sicht diese Ergebnisse des Vorberichts entweder ergänzt oder hinterfragt oder verstärkt. Es ist bisher nicht so gewesen, dass wir uns zu irgendeiner beigebrachten Evidenz im Abschlussbericht nicht geäußert hätten. Das muss man dann natürlich prüfen. Man muss dann eben auch prüfen, ob diese eingereichten Argumente valide sind.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Das werden wir tun, auf jeden Fall. Und das Zweite: Ich hätte mich jetzt eigentlich nicht mehr gemeldet, aber ich finde Ihr Beispiel interessant mit der Kohortenstudie, wo im Prinzip der Analoga-Arm schon von den Patienten her benachteiligt ist.

Das ist sicherlich etwas, was wir nicht fordern würden. Wenn eine solche Publikation ohne eine multivariate Berücksichtigung von Faktoren veröffentlicht wird, dann würden wir auch nicht fordern, die einzubeziehen. Aber wenn nach multivariater Korrektur, nach Korrektur an Risikofaktoren das Ergebnis in eine Richtung geht, egal in welche, dann verstehe ich nicht, warum man das ausschließen muss.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Weil Sie in dem Fall der Kohortenstudie, die alle HbA1c-Werte in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Insulins auswertet, ja gar nicht nach der Qualität, nach der Schwierigkeit, die der Arzt hat, einen Patient einzustellen, korrigieren könnten. Es wäre schwer, dies zu korrigieren.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Aber wenn die beiden Teile der Kohorte nicht vergleichbar sind, dann wird man das, wenn man eine gute Studie macht, ja auch sehen. Dann

wird man auch noch sagen: Die Aussage gilt nicht. – Ich hätte es jetzt nicht gesagt, wenn nicht dieses Beispiel gekommen wäre. Sie haben ja recht, das ist nun wirklich ein Beispiel, das man nicht verwenden sollte, wenn es so ausgewertet wird. Aber es gibt ja auch bessere Arten von Auswertung, auch bei Kohortenstudien.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, sicher, die gibt es. Aber es ist so: Eine gute Kohortenstudie durchzuführen, in der Sie alle möglichen Confounder berücksichtigen, ist viel schwieriger als eine randomisierte Studie. Sie muss größer sein. Sie muss alle Confounder valide erheben. Sie müssen alle Confounder kennen. Zum Beispiel wissen wir nicht, warum manche Patienten mit Typ-1-Diabetes so schwanken und andere nicht. Wenn wir ehrlich sind: Wir als Diabetologen wissen es nicht. Und wenn man Confounder nicht kennt, kann man sie in Kohortenstudien auch nicht berücksichtigen.

Deswegen wurde ja das Instrument der Randomisierung entwickelt, damit Sie die unbekannten Confounder auf beide Gruppen gleichzeitig verteilen. Wir würden selbstverständlich, wenn man uns in einer Stellungnahme zu unserem Vorbericht darlegt, dass es eine valide, gut durchgeführte und alle Confounder berücksichtigende Kohortenstudie ist, sagen: Gut, in diesem Fall ziehen wir sie noch ergänzend heran. Nur: Es ist wirklich sehr, sehr schwer.

Ich glaube, es wäre auch in Ihrem Sinne, im Sinne der Hersteller, nicht so etwas zu fordern, weil es die Möglichkeiten zwischendurch sprengen würde. Und es könnte auch sein, wenn man solche Kohortenstudien heranzieht, dass die nicht valide sind, dass dann bestimmte Produkte unberechtigt benachteiligt wären. Das heißt, es wäre besser, wenn man tatsächlich die Evidenz heranzieht, die auch eine zuverlässige Aussage erlaubt.

Außerdem ist es so, dass auch in guten Kohortenstudien meistens nur große Effekte zuverlässig beurteilt werden können; kleine Effekte sind schwieriger zu beurteilen. Wenn hier überhaupt ein Vorteil der Insulintherapie, einer bestimmten Art der Insulintherapie gegeben sein soll, dann ist dieser Effekt – da sind sich alle Diabetologen weltweit einig – nicht riesig. Man würde ja nicht einen Patient mit einem HbA1c-Wert von 12 einstellen auf ein anderes Insulin und sich davon versprechen, dass alle Probleme gelöst sind. Das entspricht nicht dem, was die Problematik in der Diabetologie ist.

## **Tagesordnungspunkt 5:**

### **h) Studienqualität**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Jetzt kommen wir doch in den Bereich von 14 Uhr.

**Dr. Johannes Knollmeyer (sanofi-aventis):** Beurteilung der Studienqualität habe ich angesprochen, weil es mir wichtig erscheint, dass dazu auch im Berichtsplan Festlegungen

getroffen werden. Das ist bisher nicht geschehen. Bei den übrigen Insulinberichten haben Sie den Jadad Scale in einer leichten Modifizierung angewendet. Ich habe die Insulinzubereitung mitgebracht, um einfach noch einmal zu zeigen, dass ein Großteil der Kriterien bei den Diabetesstudien gar nicht angewendet werden kann.

Wir haben es zum einen, wenn es gegen NPH geht, einmal mit einer klaren und einer trüben Lösung zu tun, wo mir jeder, glaube ich, schon auf den Blick sagen kann: Das sind zwei unterschiedliche Insulinzubereitungen. Wir haben zudem noch unterschiedliche Gerüche. Das will ich Ihnen jetzt nicht zumuten, aber Sie können auch mit der Nase zu 100 % unterscheiden, welches Insulin das ist. Selbst wenn Sie das ausschließen, haben diese Insulinzubereitungen noch einen unterschiedlichen pH-Wert. Also allein mit einem Lackmustrreifen bekomme ich zu 100 % treffsicher heraus, welches Insulin ich verwende.

Wenn man es sehr kompliziert umpacken würde, dann muss ich leider darauf hinweisen, dass die Insuline in unterschiedlichen Primärpackmitteln sind – in Glas oder Kunststoff – und dass hier auch die Stopfen von der Geometrie und der chemischen Zusammensetzung her, auch die Dichtscheiben und auch die Größen – auch das sehen Sie gleich – unterschiedlich sind.

Wenn der Patient bei einer Studie von Sanofi ein Wettbewerbsprodukt in unseren Pen einlegen sollte, dann hätte er schon Schwierigkeiten, diesen überhaupt zu schließen. Das geht nicht, weil Form und Größe voneinander verschieden sind. Wenn man jetzt hergehen und sagen würde: „Okay, ich mache eine Studienpatrone, die ich nur zu Studienzwecken einsetze“, dann müssen wir die ganze Pharmakologie einschließlich Stabilität usw. neu machen, weil die Besonderheit dieses Primärpackmittels ist. Hier hat das Arzneimittel direkten Kontakt mit dem Primärpackmittel, das sich relativ komplex unterschiedlich zusammensetzt. Das ist ein Aufwand, den man, glaube ich, nicht machen kann.

Allein aus diesem Grunde ist das Thema der Verblindung beziehungsweise auch die Frage der verblindeten Endpunkterhebung extrem schwierig. Wir wissen auch aus Befragungen, dass die Diabetiker bei Insulinen, die eine solch unterschiedliche Wirkcharakteristik haben wie die zur Bewertung anstehenden, wissen, was sie gerade spritzen. Das haben die in null Komma nichts, in wenigen Tagen heraus. Insofern glaube ich: Wenn man im Berichtsplan schon festlegt, wie man die Studienqualität zu bewerten gedenkt, dann muss man diesen Besonderheiten Rechnung tragen, und dann darf man nicht diese Maßstäbe anlegen, die bisher angelegt worden sind.

Und dann ist ja noch ein weiterer spezieller Punkt die Frage der verblindeten Endpunktauswertung.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Machen wir erst einmal den einen Punkt. – Mir ist nicht klar, warum Sie das sagen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Weil ich glaube, dass in einen Berichtsplan hineingehört, wie Sie Studienqualität bewerten wollen, nach welchen Kriterien. Das muss festgeschrieben werden, und dazu müssen wir uns auch äußern können. Das ist bisher leider nicht geschehen. Das fehlt in dem jetzt vorgelegten Berichtsplan.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Aber Sie sind doch auf die Verblindung eingegangen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Ja, die Verblindung ist eines der Bewertungskriterien von Studienqualitäten. Und hier wollte ich aufzeigen, dass die Bewertungskriterien, die Sie in der Vergangenheit bei der Beurteilung von Insulinstudien angelegt haben, falsch gewesen sind. Ich wollte an dieser Stelle schon anmerken, dass wir es für angemessen halten, an die Diabetesstudien, wo Insuline eine Rolle spielen, andere Bewertungsmaßstäbe anzulegen. Die EMEA hat zum Beispiel in ihrem Papier solche Kriterien veröffentlicht. Die könnten Sie nehmen. Daran orientieren sich die Hersteller auch in Planung und Durchführung. Bei der FDA gibt es auch solche Kriterien; die sind relativ ähnlich.

Jadad und Schulz kommen ja irgendwo aus der Neurologie, aus der Schmerz- und aus der Schizophrenieforschung, wenn ich mich recht orientiere. Und die kann man so nicht einfach an die Qualitätsbeurteilung der Diabetesstudien anlegen.

**Dr. Guido Skipka** (IQWiG): Sie haben an Ihrem Beispiel sehr schön geschildert, was die Probleme von Interventionen mit unterschiedlichen Applikationsformen sind, dass man da Probleme hat, zum Beispiel den Patienten zu verblinden. Das ist unbestritten. Wir haben das Problem oder die Aufgabe, trotzdem bei solchen Studien, wo man vielleicht nicht verblinden kann – wir fordern das dann auch nicht –, zur Kenntnis nehmen zu müssen, dass diese Studie nicht verblindet war, und müssen uns Gedanken machen, inwieweit das Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse hat. Und nur weil es Vergleiche gibt, wo man nicht verblinden kann, kann man nicht sagen: Es gibt da kein Verzerrungspotenzial. Man hat eben da ein spezielles Problem. Aber wir müssen das berücksichtigen. Das schränkt unter Umständen die Ergebnissicherheit der Ergebnisse ein.

Vielleicht noch als letzten Satz: Unsere Kriterien sind ja nicht so zu verstehen, dass wir sagen: Wenn dieser Vergleich nicht verblindet war, schauen wir uns die Ergebnisse nicht an. Wir müssen nur die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Sicherheit prüfen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Und vielleicht geht in Zukunft doch jemand, etwa der Hersteller eines anderen Verzögerungsinsulins, dahin und wird sagen: Ich überlege mir, ob ich nicht eine doppelblinde Studie machen kann und all diese Schwierigkeiten, die Sie aufgezählt haben, die natürlich auch da sind, methodisch so verändere, so berücksichtige, dass ich doch eine doppelblinde Studie machen kann. Vielleicht macht das jemand, könnte ja sein. Aber Sie wollten dazu noch antworten.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Nein, ich wollte eine weitere Frage stellen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das geht auch. Bitte schön.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Wenn Sie sagen, okay, Verblindung geht nicht und damit verknüpft sich eine hohe Ergebnisunsicherheit der Studien, heißt das auch, dass Ihre Bewertung unsicher wird, wenn Sie nur ergebnisunsichere Studien als Basis Ihrer Bewertung haben?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ich glaube, „bewertungsunsichere Studien“ haben wir nicht gesagt.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Natürlich ist es so, dass wir, wenn wir ausschließlich auf Basis ergebnisunsicherer Studien beurteilten, es möglicherweise auch in der Darstellung der Sicherheit unserer eigenen Ergebnisse berücksichtigen müssen. Das hängt wiederum auch von der Stärke des Effektes ab; denn man erwartet ja nicht, dass sich durch die fehlende Verblindung alles völlig umdreht, sondern dass man eben möglicherweise eine Änderung an der Effektstärke hat. Wenn der Effekt riesengroß ist, dann würde mich die fehlende Verblindung, wenn auf der anderen Seite zum Beispiel andere Mechanismen vorgenommen worden sind wie zum Beispiel mit der Endpunkterhebung, in der eigenen Aussage der Ergebnissicherheit der zusammenfassenden Bewertung weniger beeinträchtigen. Es ist eben die Berücksichtigung aller Dinge, die später im Fazit dann die Rolle spielen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Direkt dazu: Ich komme jetzt natürlich an einen Punkt, bei dem mein Eindruck ist, dass ich zwischen dem Teufel und Beelzebub zu wählen habe. Ich habe bei den klinischen Studien, wo wir jetzt übereingekommen sind, verblindete gibt es nicht, sind in dem Bereich bisher nicht gemacht worden und sind wahrscheinlich auch nur schwer machbar, eine Verzerrungsanfälligkeit, die Sie sehen. Ich habe die aber natürlich auch bei meinen naturalistischen Studien. Über die Größen können wir nur spekulieren. Wir wissen es letztendlich nicht. Insofern würde ich fordern, wenn wir bei dem einen Unsicherheiten haben und bei dem anderen auch, dann doch beide zu nehmen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das kann man so nicht machen. Man kann ja nicht sagen: Wenn irgendetwas fehlerhaft ist, dann kann ich den Fehler noch verstärken, indem ich noch andere Fehler dazunehme. Das macht keinen Sinn.

(Dr. Johannes Knollmeyer [sanofi-aventis]: Das muss keine Verstärkung deswegen sein!)

Das wäre genauso, also wenn Sie sagen würden – wir bemühen in diesem Hause häufig Vergleiche aus der Automobilindustrie –: Wenn ich schon abgefahrene Reifen habe, dann kann ich auch betrunken Auto fahren. – So kann man das nicht sagen. Die Verzerrung wird ja größer, je mehr Fehler Sie in einer Studie haben.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Die Verzerrung ist für mich zunächst einmal nicht gerichtet – weder in der naturalistischen Studie noch in den RCTs. Davon gehe ich jetzt erst einmal aus.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Oh, Sie könnten doch eine Verzerrung haben. Sie können doch einen Sponsorbias haben, zum Beispiel dass in Studien von Sanofi-Aventis Glargin besser abschneidet und in Studien von Novo Nordisk das Verzögerungsinsulin von Novo Nordisk besser abschneidet. Das könnte doch sein.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Es könnten sogar beide Studienergebnisse richtig und real sein. Wenn Sie unterschiedliche Settings, unterschiedliche Vorgaben haben, ist das nicht unbedingt durch den Sponsor begründbar, sondern es gibt sehr viele andere Umstände, die ich mir vorstellen kann, die ein Ergebnis beeinflussen.

Ich bleibe bei der Einschätzung: Wir haben bei den RCTs gewisse Unsicherheiten; wir haben sie auch bei den übrigen Studien. Wir können sie gar nicht quantifizieren, sondern wir können ja nur hergehen und sagen: Okay, es gibt bestimmte Kriterien, die werden angelegt, die erfüllen wir auch mit unseren Studien. Das ist gar keine Frage. Und wenn ich die entsprechende Prozessqualität habe und erfülle, dann muss ich mich auch auf die Qualität des Ergebnisses verlassen können. Und da wir sagen: „Okay, wenn es in dem einen nicht gerichtet ist – zumindest haben wir keinen Beweis dafür – und im anderen unter naturalistischen Bedingungen auch nicht gerichtet ist – Sie haben ja auch verschiedene Möglichkeiten genannt, die in die eine oder in die andere Richtung gehen: Second-Line-Behandlung, Auswahl der schweren Patienten“, dann sehe ich keinen Grund mehr, warum man sagt: Die RCTs bringen die zuverlässigsten Ergebnisse.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja, gut, das ist jetzt eine sehr fundamentale Diskussion. Dass die RCTs die sichersten Ergebnisse bringen, ist, glaube ich, in diesem Raum und auch mehr außerhalb dieses Raums genügend diskutiert worden. Das können wir jetzt nicht neu aufbauen. Das ist ja auch der Grund, warum alle Zulassungsbehörden randomisierte kontrollierte Studien fordern und nicht andere Studien. Das heißt, Sie können Ihr Präparat doch gar nicht zulassen, wenn Sie nicht ein RCT durchführen.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Aber die Zulassung haben wir ja hinter uns.

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki [IQWiG]: Genau!)

Wir reden ja über Nutzen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Wir reden über Nutzen, aber wir reden über die Beobachtung eines Effektes, und Sie müssen den Effekt bezüglich der Wirksamkeit bei der Zulassung beobachten. Und hier beobachten Sie auch einen Effekt, das heißt Sie

beobachten einen anderen Parameter. Aber das ändert nichts an der Zuverlässigkeit der Studiendesigns. Das ist das Gleiche. Nur ein anderer Parameter wird beobachtet.

**Dr. Franz Hessel** (sanofi-aventis): Einen Kommentar dazu, ohne die Diskussion weiterzuspinnen. Ich denke, nicht randomisierte große Versorgungsforschungsstudien haben schon eine Relevanz, um wirklich auch die Real-Life-Versorgung abzubilden. Aber das nur als Bemerkung.

Ansonsten würde ich gerne den Ausgangspunkt von Herrn Knollmeyer vielleicht wieder auf den Berichtsplan zurückführen und eine Anmerkung, einen Wunsch von uns äußern, dass im Berichtsplan das Instrumentarium für die Bewertung der Studien von Ihnen zumindest angesprochen oder genauer genannt wird. Also, in anderen Berichtsplänen sagen wir: Das ist genau unser Instrument, das wir auf der Homepage veröffentlicht haben. Die „Checkliste“ oder die Extraktionsbögen: Es ist, denke ich, für alle Beteiligten hilfreich, wenn klar genannt wird: „Das sind die Kriterien“, und dann wirklich alle Spezifitäten, die jetzt bei diesem Krankheitsbild, bei dieser Indikation modifiziert – also beispielsweise bei der Diskussion hatten wir die 24-Wochen-Follow-up-Zeit etc. – und genau aufgelistet werden. So ist das ein allgemeiner Satz. Und wir würden uns wünschen, dass das klar spezifiziert und im Berichtsplan angesprochen ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Das ist angekommen, ja.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Da war noch die Typ-1-Typ-2-kombinierte Betrachtung. Das hatte ich vorhin kurz angesprochen. Hintergrund sind die Einschlusskriterien bei Typ 1 oder Typ 2, sodass eine Studie, die das kombiniert betrachtet – das ist eigentlich meine Frage –, qua Einschlusskriterium aus der Analyse herausfällt. Das finde ich problematisch, wenn es um Endpunkte geht, die für beide relevant sind, dass Sie gerade bei Sicherheitsaspekten, was Sie auch im Methodenpapier zitieren, häufig unterpower sind und sogar dann ausweichen bis hin zu Tierversuchen und Zellkulturexperimenten, um aus dieser Falle herauszugeraten. Dann finde ich es nahe liegend, auch zu schauen, ob es zum Beispiel randomisierte oder methodisch hochwertige oder ansonsten Studien gibt, die kombinierte Betrachtungen machen und dadurch die Power erhöhen. Das sollte nicht den Einschlusskriterien zum Opfer fallen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Kombinierte Betrachtung der Patienten Typ 1 und Typ 2?

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Das ist jetzt eine generelle Frage, die sich nicht speziell darauf bezieht, aber nehmen wir es an diesem Beispiel, dass man Typ 1 und Typ 2 bei Endpunkten, die übergreifend sind, zusammen auswertet. Es gibt ja Auswertungen, die kombiniert beide Entitäten betrachten, zumal ja dasselbe Arzneimittel zur Diskussion steht.

**Dr. Thomas Kaiser** (IQWiG): Zunächst ist es so: Wenn Studien vorhanden sind, die beide Patientengruppen einbeziehen, werden wir die nicht rausschmeißen, sondern uns anschauen,

ob wir für die jeweilige Patientengruppe erst einmal eine Analyse vorliegt. Sollte das nicht vorliegen, werden wir nachfragen, ob es eine solche Analyse gibt.

**Dr. Markus Frick** (sanofi-aventis): Damit ist das für mich schon beantwortet. Danke.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Für mich ist noch einmal das Thema verblindete Endpunkterhebung, das ja auch im Kreise der Studienqualität diskutiert wird. Das bezieht sich auf die Parameter Hypoglykämie und HbA1c. Für HbA1c können wir das generell als gegeben ansehen, denn die Untersuchungen in unseren Studien werden sämtlich in unabhängigen Labors von Personen gemacht, die die Zuordnung der Versicherten zu der jeweiligen Behandlungsgruppe nicht kennen. Es gibt auch eine Validierung der Hypoglykämien und der Kategorisierung nach vorher festgelegten Kriterien durch von der Firma unabhängige Personen, die in die Prüfeinrichtungen gehen und jede Hypoglykämie nach bestimmten Kriterien abchecken. Und auch für die Mitarbeiter eines anderen Unternehmens gilt, dass sie nicht wissen, zu welcher Behandlungsgruppe der Patient zugeordnet ist. Insofern würde ich auch hier das Thema der verblindeten Endpunkterhebung in diesem Setting als gegeben ansehen.

**Dr. Guido Skipka** (IQWiG): Das sind natürlich wichtige Informationen, die wir bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials berücksichtigen. Wenn das in den Informationen, die uns vorliegen, enthalten ist, werden wir das natürlich entsprechend berücksichtigen. Sollte die Information fehlen, kann im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht diese Information nachgeliefert werden, und dann werden wir sie dann berücksichtigen, was natürlich auch gegebenenfalls Einfluss auf die Ergebnisse hat.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Dann wäre es ja gut – Sie kennen ja Ihre Studien –, wenn Sie das jetzt daraufhin durchschauen, ob es in dem Studienbericht nicht berichtet ist. Wenn diese Aspekte nicht berichtet sind und Sie das wissen, dann wäre es ganz gut, wenn Sie uns das schon mitteilen, bevor wir den Vorbericht formulieren. Dann braucht man das hinterher nicht zu ändern.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Es steht üblicherweise vorne in dem Methodenteil drin, wie da vorgegangen worden ist. Aber es sind nicht alle einheitlich abgefasst worden.

**Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar** (sanofi-aventis): Gut, wir checken das noch einmal.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Wenn Sie das checken und das entsprechend feststellen, wird das selbstverständlich aufgenommen. Ganz klar.

Wir sind jetzt um knapp nach 14 Uhr mit der Erörterung dieser beiden Stellungnahmen fertig. Zusammenfassend möchte ich sagen, dass das bisher die ruhigste Erörterung zu Insulinen war, die am wenigsten kontroverse. Niemand hat den Raum verlassen.



(Dr. Steffen Wahler [Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.]: Herr Matthaei ist weg, Herr Sawicki!)

– Ja, aber er hat nicht unter Protest den Raum verlassen. Herr Matthaei musste weg, weil er sich um 13:30 Uhr zum Bahnhof begeben musste.

Ich möchte mich bei allen bedanken, dass Sie zum Teil die weite Anreise auf sich genommen haben, dass Sie unseren Berichtsplan so genau durchgelesen haben, dass Sie uns helfen, den vorläufigen Berichtsplan zu verbessern und im Weiteren auch den Vorbericht gegebenenfalls mit Kommentaren oder Informationen ergänzen. Ich möchte Ihnen einen guten Heimweg wünschen. Und wir werden uns sicherlich bald hier zur Erörterung des Vorberichts wiedersehen.

Herr Knollmeyer möchte bestimmt das letzte Wort haben.

**Dr. Johannes Knollmeyer** (sanofi-aventis): Nein, ich hatte noch eine Frage: Wie geht das weiter? Werden Sie jetzt einen neuen Berichtsplan gänzlich neu aufsetzen? Werden Sie den bestehenden überarbeiten?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki** (IQWiG): Ja. Aus dem vorläufigen Berichtsplan und aufgrund der Berücksichtigung der schriftlichen Stellungnahmen und auch der Diskussion hier wird ein Berichtsplan erstellt werden. Auf der Basis des Berichtsplans wird ein Vorbericht erarbeitet werden. Dieser Vorbericht wird erneut zur Diskussion gestellt, und zwar sowohl schriftlich als auch, sollte sich Diskussionsbedarf ergeben – ich bin sicher, dass das der Fall sein wird –, in einer Erörterung der Stellungnahmen, zu der wir einladen werden. Unter Berücksichtigung dieser mündlichen und schriftlichen Stellungnahmen und Erörterungen wird dann der Abschlussbericht erarbeitet. So ist das vorgesehen.

Dann wünsche ich allen alles Gute. Und bis bald!