

Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag A05-01
Version 1.0
Stand: 16.02.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Langwirksame 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.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Würdigung der Anhörung.....	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....	4
3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	4
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	8
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	8
4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	9
4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	9
4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	10
4.4.1 Begrüßung und Einleitung	10
4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Einschluss der Studien 4030 und 1595 in die Bewertung	14
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Bewertung der Studie 1595 (Insulin Detemir vs. NPH-Insulin)	18
4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	28
4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Bewertung der Behandlungszufriedenheit.....	31
4.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes	37
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	58

1 Dokumentation der Anhörung

Am 07.07.2009 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 02.07.2009 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.08.2009 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 22.09.2009 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Für die externen Sachverständigen liegt das „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2006 (8 Fragen) vor. Die in den jeweiligen Versionen der Formblätter aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Schinzler, Stefan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schnorpfeil, Willi, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutscher Diabetiker Bund e. V.	von Lilienfeld-Toal, Hermann, Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetesDE	Fritsche, Andreas, Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Klein, H. H., Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	Matthaei, Stephan, Prof. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH	Grundner, Martin, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Koenen, Christoph, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Mathey, Elke	ja	nein	nein	nein	nein	ja

(Fortsetzung)

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Frick, Markus, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Knollmeyer, Johannes, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	von Stritzky, Bernd, Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Thole, Henning	ja	nein	ja	nein	nein	nein
	Wahler, Steffen, Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	Weidenauer, Holger	ja	ja	nein	nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Chantelau, Ernst, Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Jakobus, Jochen	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Neuß, Ute	nein	nein	nein	nein	nein	nein

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Horvath, Karl, Dr.	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters 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? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma³ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut⁴ finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt⁵ 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?⁶

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?

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?

³ 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.

⁴ 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.

⁵ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁶ 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 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 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Chantelau, Ernst, Prof. Dr.	privat
Ebrahim, Susanne	IQWiG
Ernst, Stefan	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Grundner, Martin, Dr.	Novo Nordisk Pharma GmbH
Horvath, Karl, Dr.	Medizinische Universitätsklinik Graz
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Knollmeyer, Johannes, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Koenen, Christoph, Dr.	Novo Nordisk Pharma GmbH
Mathey, Elke	Novo Nordisk Pharma GmbH
Sawicki, Peter T., Prof. Dr.	IQWiG
Schinzler, Stefan	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Schnorpfeil, Willi, Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Thole, Henning	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Vervölgyi, Volker, Dr.	IQWiG
von Lilienfeld-Toal, Hermann, Prof. Dr.	Deutscher Diabetiker Bund e. V.
von Stritzky, Bernd, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Wahler, Steffen, Dr.	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Weidenauer, Holger	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
Jakobus, Jochen
Neuß, Ute

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Einschluss der Studien 4030 und 1595 in die Bewertung
TOP 2	Bewertung der Studie 1595 (Insulin Detemir vs. NPH-Insulin)
TOP 3	Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin
TOP 4	Bewertung der Behandlungszufriedenheit
TOP 5	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 22.09.2009, 14:00 bis 15:50 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Peter T. Sawicki: Guten Tag, meine Damen, meine Herren, liebe Kollegen! Wir wollen heute die letzte Erörterung der Stellungnahmen zum Themenbereich der Insulinanaloga durchführen; zumindest denke ich, dass es die letzte ist. Es handelt sich um den Vorbericht A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“. Ich denke, dass fast alle Anwesenden schon einmal hier waren.

Trotzdem ganz kurz zu den Regularien: Das ganze heutige Verfahren wird elektronisch aufgezeichnet. Wer damit nicht einverstanden ist, kann an der heutigen Erörterung nicht teilnehmen. Es wird auch manuell stenografiert. Das geschieht vor dem Hintergrund, dass wir zusammen mit dem Abschlussbericht ein Wortprotokoll dieser Erörterung publizieren wollen.

(Es folgen weitere organisatorische Hinweise.)

Für die heutige Erörterung haben wir relativ viel Zeit vorgesehen, damit für die Diskussion ausreichend Raum bleibt. Wir wollen vier Punkte diskutieren. Unter dem Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ besteht die Möglichkeit, uns Dinge zu sagen, die nicht in den Stellungnahmen vorgekommen sind, die Sie aber gern mitteilen möchten.

Ich möchte Sie wie immer bitten, nicht zu wiederholen, was bereits in den schriftlichen Stellungnahmen mitgeteilt wurde – zumindest dann nicht, wenn sich aus der Wiederholung keine Änderung ergibt. Die schriftlichen Stellungnahmen werden nicht dadurch bedeutender und wichtiger, dass man die Inhalte hier wiederholt. Bitte nennen Sie nur das, was neu ist, damit für die Diskussion dessen ein bisschen Zeit bleibt, was wir heute behandeln wollen. Gibt es dazu Fragen? – Herr von Lilienfeld-Toal, bitte.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Ich sehe, dass der Vertreter der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Fachgesellschaft, nicht anwesend ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Ich weiß, dass er sich bemüht hat, hierher zu kommen. Darf man wissen, warum er nicht teilnimmt?

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, das können Sie erfahren, wenn Sie das gerne möchten. Wir haben den Eindruck gewonnen, dass Herr Fritsche sich mit seinen Aussagen für eine sachliche, wissenschaftliche Diskussion disqualifiziert hat. Wir sind davon ausgegangen, dass eine unsachliche Art und Weise keine Bereicherung der Diskussion bedeuten würde. Somit haben wir ihn gebeten, nicht an dieser Erörterung teilzunehmen. Er kann hier nicht teilnehmen. – Ja, bitte.

Johannes Knollmeyer: Ist denn versucht worden, einen anderen Vertreter der Deutschen Diabetes Gesellschaft, die immerhin die wichtigste deutsche Fachgesellschaft ist, zu dieser Einladung hinzuzuziehen?

Moderator Peter T. Sawicki: Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat keinen Ersatz benannt.

Johannes Knollmeyer: Ist ihr denn die Möglichkeit gegeben worden?

Moderator Peter T. Sawicki: Wenn wir einen anderen Vorschlag gehabt hätten, hätten wir ihn geprüft. Aber es ist kein anderer Vorschlag hier eingegangen.

Thomas Kaiser: Im Gegenteil: Personen der DDG haben von sich aus abgesagt, obwohl sie eingeladen worden sind.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Knollmeyer.

Johannes Knollmeyer: Noch eine Nachfrage: Ich habe bisher den IQWiG-Methoden das Kriterium für den Ausschluss aus einer mündlichen Anhörung, wie Sie es zusammenfassend dargestellt haben, nicht entnommen.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte? Das habe ich nicht verstanden.

Johannes Knollmeyer: In den IQWiG-Methoden ist nicht festgelegt, dass ein solches Kriterium zum Ausschluss ...

Moderator Peter T. Sawicki: Welches Kriterium?

Johannes Knollmeyer: Das Kriterium, das Sie gerade geschildert haben und das zum Ausschluss von Herrn Fritsche aus dieser Anhörung beigetragen hat, finde ich nicht in den IQWiG-Methoden.

Moderator Peter T. Sawicki: Die IQWiG-Methoden beschreiben die Berichtserstellung und sind nicht abschließend gemeint. Das heißt, wenn wir den Eindruck aufgrund seiner Äußerungen haben, dass sich jemand in einer unsachlichen, unwissenschaftlichen, beleidigenden Art und Weise gegenüber dem Institut und vor allem den Produkten bzw.

diesem spezifischen Produkt des Institutes äußert, und wir davon ausgehen, dass es nicht zu einer sachlichen, wissenschaftlichen Diskussion kommen wird, werden solche Personen eingeladen. Das ist die Vorgehensweise des Institutes. – Noch jemand? – Herr Thole hat sich vor Herrn von Lilienfeld-Toal gemeldet.

Henning Thole: Ich habe die Frage zur Klärung, weil ich das jetzt erstmalig höre – ich glaube, das passiert so zum ersten Mal, zumindest bekomme ich das so mit. Was waren denn das für Äußerungen, die zum Ausschluss geführt haben? Wo sind sie hinterlegt? Wo sind sie referenziert? Auf was bezieht sich das? Was war der Gehalt der Äußerungen, der hier als unwissenschaftlich eingestuft wird und zum Ausschluss führt?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr von Lilienfeld-Toal, jetzt können Sie sich noch einmal melden. Dann werde ich die Fragen beantworten. Danach gehen wir zu einem weiteren Punkt über. Bitte.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Ist denn dem DDB mitgeteilt worden, aus welchem Grunde er ausgeschlossen worden ist, damit er jemand anderen benennen kann?

Moderator Peter T. Sawicki: Sie sind ja gar nicht ausgeschlossen.

Hermann von Lilienfeld-Toal: DDG, Entschuldigung.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist genau die Frage, die Herr Knollmeyer schon gestellt hat. Wir haben das Herrn Fritsche mitgeteilt. Es ist so, dass andere Mitglieder, wie Herr Kaiser ausgeführt hat, abgesagt haben. Dafür ist kein Ersatz benannt worden.

Die Äußerung von Herrn Fritsche, auf die sich das bezieht, ist nicht nur, aber vor allen Dingen die Bezeichnung dieses Berichtes als Wissenschaftsbetrug. Das ist eine unqualifizierte, unsachliche, beleidigende, verleumdende Äußerung, die keinen Anhalt dafür bietet, dass Herr Fritsche an einer inhaltlichen, wissenschaftlichen Auseinandersetzung interessiert ist.

Ich denke, dass er den Ablauf dieser Veranstaltung, die wir jetzt auch inhaltlich fortsetzen wollen, gestört hätte. Wir werden auch in Zukunft Wissenschaftler, die uns beleidigen, verleumden oder in anderer Art und Weise unsachlich mit ihren Äußerungen gegenüber dem Institut, seinen Mitarbeitern und/oder Produkten des Institutes umgehen, von mündlichen Erörterungen ausschließen.

Das heißt nicht, dass wir uns hier nicht hart miteinander wissenschaftlich auseinandersetzen – aber in Wertschätzung der anderen Person und in einer Art und Weise, die das Gegenüber achtet und auch die zwischenmenschlichen Konventionen, die wir alle beachten wollen, weiterhin für wichtig hält.

Jetzt beende ich diesen Punkt. Sie haben jetzt dazu genug gefragt. Wir wollen uns dem Inhalt zuwenden. Gibt es weitere Fragen zum Ablauf? – Dies ist nicht der Fall. Dann komme ich zum eigentlichen Teil der Erörterung.

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Einschluss der Studien 4030 und 1595 in die Bewertung

Susanne Ebrahim: Die Firma Sanofi-Aventis hat in ihrer Stellungnahme angemerkt, dass die Studien 1595 und 4030 nach den Einschlusskriterien hätten ausgeschlossen werden müssen. Die Studie 4030 schloss drei Patienten ein, die Insulin Lente statt NPH-Insulin erhielten. Die Patienten der Insulin-Detemir-Gruppe der Studie 1595 wurden zweimal für eine Woche auf NPH-Insulin umgestellt.

Dies wurde ebenfalls von der Firma Sanofi-Aventis als Grund angegeben, dass die Einschlusskriterien verletzt seien. Beide Studien seien somit aus der Nutzenbewertung auszuschließen. Wir haben folgende Nachfrage: Könnten Vertreter der Firma Sanofi-Aventis bitte erläutern, warum die Studien 4030 und 1595 die Einschlusskriterien verletzen?

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte schön, Herr Knollmeyer.

Johannes Knollmeyer: Zur Studie 4030 sind von 90 Patienten 3 Patienten eingeschlossen worden, die Insulin Lente erhalten haben, das in Deutschland nicht zugelassen ist. Damit ist ein Einschlusskriterium nicht erfüllt.

Moderator Peter T. Sawicki: Frau Ebrahim.

Susanne Ebrahim: Das ist eigentlich kein Einschlusskriterium.

Thomas Kaiser: Die Behandlung muss in Deutschland zugelassen und verfügbar sein. Das ist richtig.

Zunächst war das Kriterium Humaninsulin. Das ist ja Humaninsulin; aber es ist zugelassen und verfügbar. Die Frage stellt sich nichtsdestotrotz, ob in einem solchen Fall, in dem nicht die überwiegende Zahl und noch nicht einmal annähernd eine relevante Zahl dieses Medikament nicht bekommen hat, darin ein Grund für den Ausschluss zu sehen ist. Man könnte auch andersherum sagen: Denken Sie aus Ihrer Sicht, dass man grundsätzlich Studien nicht berücksichtigen sollte, sobald beispielsweise ein Einschlusskriterium das Alter ab 18 Jahren betrifft, was auch der Zulassung entspricht, aber in dieser Studie ein Protokollverletzer im Alter von 17 Jahren eingeschlossen wurde?

Johannes Knollmeyer: Nach unserer Vorstellung sind, wenn man Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien klar formuliert, diese einzuhalten. Eine andere Arbeitsweise können wir uns nicht vorstellen.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Noch einmal die konkrete Frage: Beziehen Sie das auch auf Protokollverletzer in einer Studie, die eigentlich ab 18 Jahren geplant war, aber in der zum

Beispiel nur einer von 100 Patienten als Protokollverletzer mit 17 Jahren eingeschlossen wurde? Ist die Studie insgesamt für die Bewertung damit wertlos?

Johannes Knollmeyer: Diese Frage diskutieren wir hier nicht.

Thomas Kaiser: Doch, ich diskutiere sie, weil ich genau das konkret fragen möchte.

Johannes Knollmeyer: Dazu kann ich Ihnen in toto keine Antwort geben. Grundsätzlich müsste diese Studie genauso ausgeschlossen werden, selbstverständlich.

Thomas Kaiser: Interessant, okay.

Moderator Peter T. Sawicki: In der Vergangenheit sind wir so nicht verfahren, sondern wir haben gesagt: Wenn es Protokollverletzungen gibt, die keine wesentliche Abweichung der eingeschlossenen Patienten bedeuten, sondern die nur Minderfälle sind, haben wir diese Studien betrachtet. Wir haben das schon mehrfach unter anderem Gesichtspunkt hier diskutiert. Das ist bisher so nicht gemacht worden. Das ist eine sehr stringente Vorgehensweise, die Sie hier fordern. – Bitte schön, Herr Schnorpfeil.

Willi Schnorpfeil: Ich bin genau anderer Auffassung. Ich finde es eigentlich gut, dass Sie die Studie mit eingeschlossen haben. Denn normalerweise vertreten wir die Auffassung, dass Ihre Einschlusskriterien deutlich zu eng sind. Insofern kann ich das nicht nachvollziehen bzw. kann ich Ihre Position an dieser Stelle nur stützen, diese Studie hineinzunehmen. Das Gleiche gilt natürlich auch für die Studie 1595.

Moderator Peter T. Sawicki: Die Frage ist eben – sie ist zum Teil auch wirklich schwer zu beantworten, im Einzelfall vielleicht nicht, aber als Rahmenantwort: Wann sind Protokollverletzungen so gravierend, dass die Aussage der Studie gefährdet ist? Das muss man sich anschauen. Es kann natürlich sein, dass die Protokollverletzungen so schwerwiegend sind, dass man sagt, diese Studie können wir gar nicht mehr aufnehmen. Aber in diesem Fall war das Ressort nicht der Meinung. – Bitte schön, Herr Knollmeyer.

Johannes Knollmeyer: Protokollverletzungen in den Studien lagen nicht vor. Die Protokollverletzung bezieht sich nur auf die Ein- und Ausschlusskriterien des IQWiG. Wenn ich Sie recht verstehe, hieße das, wir würden Ermessensspielräume schaffen, Ein- und Ausschlusskriterien unter- bzw. überschreiten zu können, ohne dass das Auswirkungen auf die Studienaussage hätte.

Moderator Peter T. Sawicki: Ist das eine Frage von Ihnen?

Johannes Knollmeyer: Ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Dazu Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Wir müssen mit dem Umstand umgehen, dass die Studien nicht zwingend ganz genau so geplant und durchgeführt worden sind, wie die Fragestellung des Berichts ist.

Unsere Aufgabe als Institut ist zu prüfen, ob diese Studien, wenn sie so nicht durchgeführt worden sind, trotzdem die Fragestellung grundsätzlich beantworten können. Das sehen wir in der Studie 4030 aus unserer Sicht gegeben, weil 3 von 90 Patienten dieses andere Insulin bekommen haben. Das sehen wir auch in der Studie 1595 gegeben, weil der Zeitraum, in dem die Patienten vom Insulin Detemir auf NPH-Insulin umgestellt wurden, aus unserer Sicht gegenüber dem Gesamtzeitraum praktisch unbedeutend ist. Das ist unsere Aufgabe – ganz grundsätzlich. Das ändert nichts an den grundsätzlichen Einschlusskriterien, die auch die Fragestellung beschreiben.

Johannes Knollmeyer: Dann möchte ich bitten, dass die Ein- und Ausschlusskriterien im Berichtsplan entsprechend formuliert werden, sodass solche Ausnahmen auch von vornherein vorgesehen sind und von uns kommentiert werden können.

Thomas Kaiser: Es ist übliche Praxis, dass die Kriterien so formuliert sind. Wir sind sogar noch deutlich ausführlicher, als es andere Berichte sind. Nichtsdestotrotz, wenn Sie in andere systematische Übersichten und HTA-Berichte schauen, werden Sie genau eine solche Praxis feststellen, weil anders mit den Studien und der Studienlage nicht umgegangen werden kann.

Wir planen die Studien nicht. Wenn wir die Studien planen und sie durchführen würden, würden wir selbstverständlich sagen: Patienten sind ausschließlich mit NPH-Insulin zu behandeln. Eine solche Einwochenphase würden wir nicht durchführen.

Aber in einer solchen Situation befinden wir uns nicht. Wenn man sich eben den internationalen Vergleich anschaut, stellt man fest: Wir sind ausführlicher mit den Kriterien als andere. Der Umgang mit dem Problem, dass Studien, wenn einzelne Patienten oder einzelne Kriterien der Studie, die als unbedeutend erachtet werden oder nicht zu 100 % den Einflusskriterien entsprechen, trotzdem berücksichtigt werden, ist völlig übliche internationale Praxis.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Knollmeyer noch dazu?

Johannes Knollmeyer: In der Studie 1595 ist die Behandlungsdauer von 52 Wochen zweimal durch einwöchige Phasen der Behandlung mit NPH-Insulin unterbrochen worden. So ist es zumindest im Vorbericht beschrieben. Die Studie 1595 schließen Sie ein. Es gibt drei Cross-over-Studien zu Insulin Glargin, die eine zweimal 16-wöchige Behandlungsperiode vorsehen, die Sie nicht eingeschlossen haben.

Ich glaube, dass es formal richtig wäre, die jeweilige Therapieunterbrechung mit Insulin Detemir wie Cross-over zu interpretieren. Das ist es de facto. Wenn ich diese Studie einschließe, komme ich zur Anlegung anderer Maßstäbe.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Thole.

Henning Thole: Die Frage, die Sie in diesem TOP gestellt haben, bezieht sich auf den Einschluss. Gilt das gleichermaßen auch für die Ausschlusskriterien für Studien? Das ist eine relativ grenzwertige Frage; das ist mir klar. Aber man kann sagen: Wir schließen sie ein, obwohl sie Protokollverletzer enthält. Gilt das auch für den Ausschluss so? Wie sind Ihre Ausschlusskriterien? Wie wenden Sie die dann an?

Moderator Peter T. Sawicki: Wer möchte darauf antworten?

Thomas Kaiser: Sie können schauen, welche Studien wir eingeschlossen und welche wir aus bestimmten Gründen ausgeschlossen haben. Wenn Ihnen an einer bestimmten Stelle ein Ausschluss nicht plausibel erscheint, können Sie das entsprechend erwähnen. Ich gehe davon aus, dass Sie das in Ihrer Stellungnahme getan haben. Das sollte man ganz grundsätzlich an einer konkreten Studie machen, so wie wir es jetzt auch an den Studien diskutieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Thole noch einmal.

Henning Thole: Ich möchte dann zumindest anregen, dass das klarer dargelegt wird. Denn man kann aus Ihren Methodenpapieren nicht entnehmen, dass es so ein grenzwertiges Kriterium gibt, dass Sie sagen: Es gibt hier eine Grenzabweichung.

Wir müssen unsere Stellungnahme daraufhin noch einmal überprüfen, und wir müssen mit Sicherheit den Bericht noch einmal lesen, denn ich glaube, das Einschlusskriterium ist jetzt diskutiert worden. Die Frage geht weiter, glaube ich. Mir ist sie gerade nicht klar.

Moderator Peter T. Sawicki: Gut, das nehmen wir auf. Wir werden den Bericht noch einmal diesbezüglich anschauen. Wenn das unklar formuliert ist, werden wir das klarstellen – zumindest in der Diskussion. – Zu TOP 1 liegt eine weitere Wortmeldung von Frau Ebrahim vor.

Susanne Ebrahim: Wir wollten auf jeden Fall auch noch der Firma Novo Nordisk die Gelegenheit geben, sich dazu zu äußern.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Koenen.

Christoph Koenen: Wir sehen die Interpretation dieser Studienergebnisse genauso, wie Sie sie auch sehen. Das heißt: Diese Therapieunterbrechung war eine Woche lang. Primärer Endpunkt war HbA1c. Die Gesamtstudiendauer betrug 2 Jahre. Aus diesem Grunde sehen wir keinen Grund, warum diese Studie ausgeschlossen werden sollte.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Zu diesem Tagesordnungspunkt sehe ich weder weitere Wortmeldungen noch weitere Fragen unsererseits. Damit kann ich Tagesordnungspunkt 1 abschließen. Ich rufe jetzt den Tagesordnungspunkt 2 auf.

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Bewertung der Studie 1595 (Insulin Detemir vs. NPH-Insulin)

Susanne Ebrahim: Die Nutzenbewertung wurde getrennt nach Therapieschemata vorgenommen. Das heißt, die Studien wurden anhand der Vergleichbarkeit der Therapieschemata getrennt ausgewertet. Grund für die getrennte Betrachtung der Studie 1595 war der Beginn aller Studienteilnehmer mit einer einmal täglichen Gabe des Basalinsulins, obwohl vor Studienbeginn ein wesentlicher Anteil der Patienten eine mehrmalige Gabe Basalinsulin erhielt.

Ein Wechsel auf eine zweimal tägliche Gabe war im Studienverlauf möglich. Weiterhin auffällig war, dass die Patienten die abendliche Gabe Basalinsulin variabel zwischen dem Abendessen und dem Zubettgehen anwenden konnten.

Die Stellungnehmenden kritisierten die Bewertung der Studie 1595. Die folgende Frage richtet sich an alle Stellungnehmenden: Welche Relevanz messen Sie den Gründen zu, die im Vorbericht zu einer getrennten Betrachtung des Studienpools geführt haben?

Moderator Peter T. Sawicki: Wer möchte darauf antworten? – Herr Koenen.

Christoph Koenen: Diese Studie war auf folgende Art konzipiert: Zu Beginn der Therapie begannen alle Patienten – das galt sowohl für die NPH-Patienten als auch für die mit Insulin Detemir therapierten Patienten – mit einer Einmalgabe. Dann konnte aber sehr rasch – das lag im Ermessen des behandelnden Arztes – eine Zweimalgabe aufgrund von Blutzuckerwerten erfolgen, wenn das notwendig war, sodass natürlich im weiteren Verlauf – dabei muss man im Kopf behalten, dass das eine Zweijahresstudie war – der primäre Endpunkt, der Effekt, letztlich bei den Patienten, die zweimal täglich Basisinsulin brauchten, auch beobachtet wurde.

Dann ist es so – das ist richtig –, dass zwar einige dieser Patienten zweimal Insulin bekamen, aber das Einschlusskriterium natürlich verschiedene Insulindarreichungsformen waren, sodass das natürlich nicht unbedingt NPH-Insulin zweimal täglich war, sondern auch Premix-Insuline zweimal täglich gewesen sein können.

Ich komme zum anderen Punkt bezüglich des Zeitpunktes der Dosierung. Dabei gibt es natürlich Patienten, die entweder in Verbindung mit dem Abendessen Basalinsulin injizieren, oder Patienten, die in Verbindung mit dem Schlafengehen das Basalinsulin injizieren. Richtig ist, dass es Untersuchungen gibt, dass das durchaus einen Einfluss auf das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien haben kann. Ich denke, die Untersuchungen sind in diesem Punkt klar.

Auf der anderen Seite stand diese Option auch in beiden Behandlungsarmen offen. Das heißt: Man kann davon ausgehen, dass statistisch die Randomisierung dafür gesorgt hat, dass der

Anteil der Patienten, die zum Abendessen oder vor dem Zubettgehen injiziert haben, in beiden Armen vergleichbar war.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Dazu möchte ich zwei Nachfragen stellen. Die erste Nachfrage lautet: Denken Sie, dass der Effekt des Zeitpunktes der abendlichen Gabe für Insulin Detemir und für NPH-Insulin identisch ist, das heißt also, dass der Effekt, wenn Sie sie statt unmittelbar vor dem Schlafengehen direkt nach dem Abendessen gäben, für NPH anders ist als für Detemir, wenn die Zeitpunkte also weit auseinanderlägen? Wenn Abendessen und Schlafengehen zusammenfallen, ist das natürlich eine besondere Situation.

Die zweite Frage lautet: Haben Sie Daten dazu vorliegen, wie viele Patienten in jeder Gruppe zu welchem Zeitpunkt tatsächlich gespritzt haben?

Christoph Koenen: Ich denke nicht, dass beide Insuline unbedingt identisch sind, weil wir wissen, dass es mit Blick auf die Profile Unterschiede gibt.

Aber wahr ist: Wir haben in dieser Studie die Möglichkeit, dass die Patienten oder die Ärzte den Injektionszeitpunkt ändern konnten. Das heißt, sie hatten die Freiheit, das zu machen, wenn sie das für nötig hielten zum Beispiel beim Auftreten von Hypoglykämien, sodass sowohl für das NPH als auch für das Insulin Detemir in gleicher Weise der Injektionszeitpunkt den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden konnte.

Zum zweiten Teil Ihrer Frage: Wir haben versucht, den Injektionszeitpunkt aus so einem Datensatz oder auch aus dem ICTR zu ersehen. Das können wir leider nicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Haben Sie eine Nachfrage?

Thomas Kaiser: Ich habe eine konkrete Nachfrage zu dem ersten Punkt. Das Kind ist natürlich schon in den Brunnen gefallen, wenn aufgrund des nicht optimalen Zeitpunktes eine Hypoglykämie beim individuellen Patienten registriert wird. Das heißt, in der Studie selber sehen Sie bei diesem Patienten dann nichtsdestotrotz schon, dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist. Sie wird auch als solche registriert. Es wird ja nicht registriert, wie das Ergebnis nach optimaler individueller Einstellung in dieser Studie ist, sondern das geht über den gesamten Verlauf. Wie würden Sie das sehen?

Christoph Koenen: Dabei muss natürlich die Entscheidung, wann – ich denke, wir sprechen jetzt speziell über NPH-Insulin – injiziert wird, auch im Ermessungsspielraum des Arztes in Bezug darauf liegen, welchen Injektionszeitpunkt er für diesen Patienten für den besten hält. Man kann davon ausgehen, dass dieser betreffende Arzt dann auch Überlegungen über mögliche Hypoglykämien einfließen lässt.

Thomas Kaiser: Ihre Aussage eben war aber, dass in diese Überlegung gegebenenfalls auftretende Hypoglykämien einfließen. Ich denke, das entspricht auch der Realität. Im Fall der Studie wurde diese Hypoglykämie bereits als ein negatives Ereignis in der jeweiligen Gruppe registriert. Das ist der Punkt, den ich gerade erwähnt habe.

Insofern können Sie dann nicht mehr ableiten, dass dieser Patient im Grunde genommen genauso gut behandelt worden wäre, wenn der Injektionszeitpunkt verlegt worden wäre, sondern er ist als ein Negativereignis bereits in der jeweiligen Gruppe registriert worden. Da liegt das Problem.

Auch wenn Sie sagen, dass zwischen NPH-Insulin und Insulin Detemir Unterschiede aufgrund des Wirkprofils bestehen können, ist es durchaus möglich, dass Sie für die NPH-Insulin-Gruppe schon einige Ereignisse registriert haben, die dann erst zu einer Umstellung geführt haben. Am Studienergebnis ändert die Optimierung der Insulingabe dann aber selber nichts mehr, sondern sie sind als Negativereignis registriert worden.

Zusätzlich kommt hinzu, dass es sich um eine offene Studie handelt und dass natürlich das individuelle Vorgehen des Patienten auch in einem Höchstmaß subjektiv beeinflussbar ist, wann welche Umstellung wie vorgenommen wird.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Grundner.

Martin Grundner: Wir sollten noch einmal darüber sprechen, dass das ein grundsätzliches Problem von klinischen Studien ist. Wenn man davon ausgeht, dass neue Präparate angewandt werden, und wenn wir eine Kontrollgruppe bilden, besteht häufig die Situation, dass sich die Therapie sowohl in der neuen Gruppe als auch in der Kontrollgruppe deutlich von der Vortherapie unterscheidet, wenn zum Beispiel insulinnaive Patienten im Rahmen einer Studie erstmals auf ein Insulin eingestellt werden.

Hier erhielten die Patienten in der Vortherapie zu 90 % NPH-Insulin – auch zu einem ähnlichen Prozentsatz von Einmal- und Zweimalverteilung wie am Ende der Studie. Das müssen natürlich nicht die gleichen Patientenpopulationen sein; das ist klar. Aber zumindest lagen bezüglich des NPH-Insulins schon beträchtliche Therapieerfahrungen aus der Vortherapie vor, die natürlich für die Detemirgruppe nicht gegeben waren. Das heißt, die Patienten, die auf Detemir randomisiert wurden, hatten per se neues Insulin, das zur Anwendung gekommen ist, sodass ich Ihre Interpretation dieses Effektes, der ohne jeden Zweifel vorhanden ist, zulasten von NPH-Insulin nicht ganz nachvollziehen kann. Man könnte vielleicht eine Besorgnis äußern, dass die Umstellungsphase, die per se viel Unruhe mit sich bringt und auch eher Hypoglykämien provoziert, zulasten von Levemir geht.

Moderator Peter T. Sawicki: Direkt dazu oder ausführlicher später?

Thomas Kaiser: Direkt dazu. – Ich gebe Ihnen in dem Punkt recht, dass man es nicht genau weiß. Aber das heißt, dass die Ergebnisse der Studie 1595 mit einer sehr großen Unsicherheit behaftet sind.

Ich komme noch zu einem anderen Punkt. Sie haben auch recht, dass in einer solchen Studie häufig eine Umstellung von einer Vortherapie durchgeführt wird. Die Frage ist nur: Welche Aussagen zieht man aus einer solchen Studie? Nehmen Sie einmal das Beispiel Asthma; daran wird es vielleicht auch klarer. Wenn Asthmapatienten nur unter einer relativ hohen Kortisondosis stabil werden – das heißt: frei von Exazerbationen sind – und wenn Sie dann eine Studie durchführen, in der diese Patienten initial auf eine niedrige Kortisondosis gesetzt werden, während sie in der Interventionsgruppe zusätzlich das neue Medikament und in der Kontrollgruppe die niedrige Kortisondosis plus ein Placebo bekommen, wird es Sie nicht verwundern, dass Sie zwischen dem neuen Therapiearm und der Gruppe „niedriges Kortison und Placebo“ einen Unterschied bezüglich Exazerbationen sehen.

Die Frage ist dann trotzdem, ob man daraus ableiten kann, dass die neue Therapie grundsätzlich einen Nutzen hat, oder ob es nicht sinnvoller wäre zu sagen: Man müsste diese neue Kombination – niedriges Kortison mit dem neuen Medikament – mit der eigentlich schon hohen Kortisondosis vergleichen, weil dabei bereits die stabile Einstellung gegeben war. Dass Sie Ihre Studie so durchführen, ist in Ordnung. Die Frage ist, welche Aussagen man dann für einen Nutzen des Präparates trifft. Genau das wollen wir hier diskutieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schnorpfeil.

Willi Schnorpfeil: Sie haben es selber gesagt, Herr Kaiser: Die Spanne zwischen Abendessen und Schlafengehen steht nicht genau fest. In der Fachinformation ist auch nicht vorgegeben, zu welchem exakten Zeitpunkt NPH-Insulin gegeben werden muss. Auch das ist variabel. Insofern sehe ich da, ehrlich gesagt, keinen Unterschied. Es wurde wie in der Fachinformation beschrieben eingesetzt.

Ich sehe auch nicht, dass es jetzt zugunsten oder zuungunsten eines der beiden Präparate im Rahmen dieser Flexibilität eingesetzt worden wäre, die entsprechend vorgegeben worden ist, sondern die Effekte betreffen beide Präparate. Insofern könnten natürlich die Hypoglykämien beispielsweise auch unter Detemir auftauchen – genauso gut wie unter NPH-Insulin. Deshalb bin ich nicht Ihrer Meinung, dass eine systematische Verzerrung in irgendeiner Weise vorliegen könnte.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir machen nacheinander weiter. Herr Koenen, bitte.

Christoph Koenen: Herr Grundner hat das schon gesagt.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Grundner.

Martin Grundner: Noch einmal zum Zeitpunkt der abendlichen Gabe: Es gibt auch Daten, die wir der Stellungnahme beigelegt hatten, dass Levemir auch nicht unabhängig vom Injektionszeitpunkt ist, was die Rate der nächtlichen Hypoglykämien angeht. Ich gebe Ihnen völlig recht, dass man den Effekt, über den wir gesprochen haben, im Moment nicht quantifizieren kann. Aber auch diese Studie und dieser Hinweis, dass es eben auch bei Levemir nicht egal ist, wann man es spritzt, deuten darauf hin, dass man zumindest diesen Effekt nicht als eindeutig zulasten von NPH interpretieren darf. Ich glaube, dass wir dieses grundsätzliche Problem bei praktisch allen klinischen Studien in unterschiedlicher Ausprägung haben. Für mich ist nicht ganz nachvollziehbar, warum das jetzt bei der 1595 in dieser Brisanz diskutiert wird.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Zu Ihrem Punkt komme ich gleich noch, Herr Grundner.

Herr Schnorpfeil, Sie haben eben gesagt, das sei gemäß Fachinformation angewandt worden. Ich gebe Ihnen recht, dass der Zeitpunkt der Gabe dort nicht formuliert ist. Aber die Zwangsumstellung von Patienten, die vorher individuell zweimal täglich Basalinsulin brauchten und dann auf einmal täglich umgestellt wurden, finden Sie in der Fachinformation nicht. Im Gegenteil soll individuell die beste Therapie gesucht werden. Wenn sie schon über einen langen Zeitraum hinweg auf eine zweimal tägliche Basalinsulingabe gegangen ist, muss man sich fragen, ob das noch fachinformationskonform ist.

Eine Nebenbemerkung zu Herrn Knollmeyer, Stichwort: Einschluss von Studien zur Zulassung. Wenn wir so hart agiert hätten, hätten wir 90 % der Studien zu Typ-2-Diabetes bei Insulin Glargin gar nicht berücksichtigen dürfen. Dort haben die Patienten eine Zwangsgabe von einmal NPH bekommen, was so aus der Fachinformation nicht abzulesen ist.

Herr Grundner, könnten Sie Ihren Punkt noch einmal kurz nennen, damit ich ihn mir wieder in Erinnerung rufen kann?

Martin Grundner: Der Punkt war, dass der Zeitpunkt der abendlichen Injektionen auch bei Insulin Detemir nicht völlig egal ist, also dass man nicht automatisch aus der Variabilität des abendlichen Zeitpunktes einen Nachteil für NPH-Insulin ablesen kann.

Thomas Kaiser: Völlig richtig, das ist das Problem der Quantifizierung des Problems. Deshalb habe ich Herrn Koenen eben auch noch einmal konkret die Frage gestellt, ob er denn denkt, dass der unterschiedliche Zeitpunkt im Grunde genommen keinen Unterschied zwischen NPH und Detemir macht.

Aber das ist nicht der einzige Punkt. Es ist eben eine Kombination daraus und aus der Zwangsumstellung von der zweimal täglichen auf eine einmal tägliche Gabe bei einem nicht irrelevanten Teil der Patienten.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schnorpfeil.

Willi Schnorpfeil: Ich finde die Formulierung „Zwangsumstellung“ an dieser Stelle unpassend,

(Thomas Kaiser: Es ist, wie es ist!)

und zwar deshalb, weil das im Grunde genommen sozusagen der Start der Insulintherapie ist. Herr Koenen hat vorhin dargestellt, dass die Therapie in Abstimmung mit dem Arzt und natürlich basierend auf den Blutzuckerwerten entsprechend angepasst werden konnte, sodass natürlich die Patienten, die beispielsweise eine Zweimalgabe benötigt haben, entsprechend umgestellt worden sind. Bei der Laufzeit der Studie von 2 Jahren spielt das, glaube ich, keine Rolle.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Wir diskutieren die Studie 1595 – auch das war Ihre Frage, Herr Grundner – deswegen speziell, weil es sich hierbei um eine besondere Situation der – ich bleibe bei dem Begriff – Zwangsumstellung handelt. Denn in den anderen Studien haben Sie häufig die Situation, dass, wenn die Patienten vorher eine zweimal tägliche Basalinsulingabe hatten, diese auch fortgeführt wird. Das ist explizit in dieser Studie nicht gemacht worden. Sie haben andere Studien durchgeführt, in denen das so gemacht worden ist.

Das heißt, Sie haben dann gesagt: Hatten die Patienten vorher einmal Basalinsulingabe und waren darunter stabil, führen wir das so weiter. Es kann aber trotzdem erweitert werden. Das ist keine Neueinstellung, sondern die Patienten waren im Mittel schon 10 Jahre behandelt worden. Hatten sie vorher schon eine zweimal tägliche Basalinsulingabe, dann führen wir das auch weiter. – Das ist meiner Ansicht nach auch ein adäquates Vorgehen. So haben wir das in Bezug auf die anderen Studien auch beschrieben.

Insofern denke ich: Das ist eine Zwangsumstellung, die mit der Möglichkeit verknüpft ist, dann wieder umzustellen. Aber es ist zunächst eine Zwangsumstellung. Der Umstellungszeitpunkt war im Median – also bei denen, die umgestellt wurden – nach fast einem Jahr, also etwa 10 Monaten. Es ist also nicht so, dass innerhalb von einem Monat alle Patienten umgestellt worden wären, sondern das kann schon einen erheblichen Einfluss haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Koenen.

Christoph Koenen: Zwei Punkte. Der erste Punkt ist die Frage: Wie optimal waren diese Patienten therapiert, da bei einem Teil zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses der HbA1c-Wert über 8 lag? Der andere Punkt ist: Könnten wir das Problem lösen, indem wir sagen: Okay, wir machen eine neue Hypoanalyse, in der wir einfach nur das zweite Jahr einschließen?

Thomas Kaiser: Haben Sie rerandomisiert nach einem Jahr?

Christoph Koenen: Nein, aber Sie können natürlich sagen, dass nach diesem Jahr, wenn es darum geht, die optimale Frequenz der Basalinsulingabe zu bestimmen, ausreichend Zeit da war, das zu tun.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, aber wenn die Patienten in der einen Gruppe dadurch häufiger niedrigere Blutzuckerwerte haben, haben Sie einen Bias in dieser Gruppe in der schlechteren Wahrnehmung von Unterzuckerung und keine parallelen, fairen Ausgangsbedingungen für den Vergleich mit beiden Gruppen.

(Thomas Kaiser: Ja, das ist das Problem!)

Das heißt, Sie müssten eigentlich nach einem Jahr rerandomisieren. Das geht ja nicht mehr. – Herr Grundner.

Martin Grundner: Das war der gleiche Punkt.

Moderator Peter T. Sawicki: Okay.

Christoph Koenen: Darf ich dazu noch einen Kommentar abgeben?

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, bitte.

Christoph Koenen: Man könnte natürlich auf der anderen Seite dann noch argumentieren: Es gibt Arbeiten, die zeigen, dass die Hypoglykämienwahrnehmung unter Levemir stärker ausgeprägt ist als unter NPH-Insulin. Man könnte dann natürlich auch sagen: Würde das nicht sogar einen negativen Punkt für Levemir bedeuten, weil Levemirpatienten dann häufiger über Hypoglykämien berichten?

Moderator Peter T. Sawicki: Aber das beeinflusst nicht die Wahrnehmung. – Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Dem beugen wir vor, indem wir genau solche allein nur berichteten Symptome nicht als primären Parameter heranziehen, sondern wir wollen eine gewisse Sicherheit haben. Es hat dann nichts mehr mit Wahrnehmung zu tun, wenn die Patienten einen erheblich niedrigen Blutzucker haben und dieses Problem nur mit einer invasiven Therapie tatsächlich wieder behandelt werden kann. Wir reden also von schweren Hypoglykämien; wir reden nicht von einem Schwindel. Wenn es sich um solche Ereignisse handelt, hat es doch nichts mit der Wahrnehmung zu tun.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Grundner.

Martin Grundner: Die verbesserte Wahrnehmung führt aber sicherlich zu einer erhöhten Rate von Messungen, sodass wir dann diesen kombinierten Punkt öfters haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Das kann sein.

Martin Grundner: Davon möchte ich jetzt einfach einmal ausgehen.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, aber was bedeutet das?

Martin Grundner: Das bedeutet, dass es eben nicht nur die subjektive Wahrnehmung der Hypoglykämie ist, sondern dass wir dann davon ausgehen können, dass die Rate der berichteten symptomatischen plus durch Blutglukosemessung bestätigten Hypoglykämien in der Levemirgruppe höher wäre.

Thomas Kaiser: Aber für Ihre konkrete Frage des zweiten Jahres würde das bedeuten, dass die Patienten in der Detemirgruppe im zweiten Jahr nicht mit dem Problem einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung in das zweite Jahr gehen, sondern die Patienten mit NPH-Insulin.

Moderator Peter T. Sawicki: Sie haben keine gleichen Ausgangsbedingungen im zweiten Jahr.

Thomas Kaiser: Das ist das Problem.

Martin Grundner: Das ist richtig; das habe ich auch nicht gesagt.

Moderator Peter T. Sawicki: Damit haben Sie keine randomisierte Studie.

Thomas Kaiser: Nur allein aus dem zweiten Jahr.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Grundner, bitte.

Martin Grundner: Wir sprechen jetzt über wieder nicht sauber quantifizierbare Effekte. Dazu möchte ich nur noch einmal einwerfen – ich glaube, die Äußerungen von Herrn Koenen gehen in die gleiche Richtung –, dass es dabei durchaus Aspekte gibt, die zulasten von Levemir gehen, wenn man so eine Zweitjahresanalyse oder die letzte Hälfte der Studienanalyse vornehmen würde.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber wir wissen nicht, wie das genau eingehen würde. Das ist keine saubere Randomisierung; das ist kein fairer Vergleich mehr zwischen den Gruppen. – Weitere Nachfragen oder Kommentare zum Tagesordnungspunkt 2?

Susanne Ebrahim: Hatte sich nicht Herr Knollmeyer noch gemeldet?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Knollmeyer hat sich gemeldet? Habe ich ihn übersehen?

Johannes Knollmeyer: Ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Entschuldigung.

Johannes Knollmeyer: Noch einmal einige Bemerkungen zur Applikationsfrequenz des NPH-Insulins: Die einmal tägliche Gabe ist beim Typ-2- und auch beim Typ-1-Diabetes zugelassen. Sie ist auch gebräuchlich, wie wir auch früher schon einmal diskutiert haben. Es ist sogar in Deutschland die am häufigsten verwendete Applikationsfrequenz.

Moderator Peter T. Sawicki: Bei Typ-1-Diabetes?

Johannes Knollmeyer: Bei Typ 2 hatten wir Zahlen. Bei Typ 1 haben wir die noch nicht ausgetauscht. Aber bei Typ 1 sind die Verhältnisse ...

Moderator Peter T. Sawicki: Was heißt „ausgetauscht“?

Johannes Knollmeyer: Wir haben darüber beim Typ-1-Diabetes noch gar nicht gesprochen und haben unsere Informationen noch nicht ausgetauscht. Bei Typ 2 hatten wir damals IMS-Zahlen in die Diskussion eingebracht. Sie hatten, glaube ich, aus dem DPV die Applikationsfrequenzen analysiert und vergleichend im Anhang des Typ-2-Berichtes dargestellt.

Ich bleibe bei der Aussage, dass die einmal tägliche Gabe von NPH-Insulin sowohl beim Typ 1 als auch beim Typ 2 zugelassen und weit gebräuchlich ist. Insofern wäre, wenn man die Fairness des Designs diskutiert, die Frage zu klären, inwieweit tatsächlich Patienten, die eine zweimal tägliche Gabe brauchen, zwangsweise umgestellt worden sind. Nur in diesem Fall würden wir ein unfaires Design diskutieren müssen.

Thomas Kaiser: Einige Worte zur Ergänzung: Das ist das Missverständnis, das es auch schon beim Typ 2 gab. Das Problem der im Grunde nicht fachinformationskonform behandelten Patienten unter NPH ist nicht die Tatsache, dass sie mit einmal behandelt werden – ich gebe Ihnen völlig recht: das ist möglich –, sondern dass sie zwangsweise damit behandelt werden, ist nicht fachinformationskonform. Denn in der Fachinformation steht, dass sie individuell hinsichtlich der Frequenz anzupassen sind. Wenn Sie Studien anlegen, die zwangsweise nur einmal ermöglichen, ist das nicht fachinformationskonform. Das ist der Grund. Aber das Missverständnis gab es auch schon bei dem Bericht zu Typ-2-Diabetes.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Knollmeyer, Sie möchten etwas erwidern?

Johannes Knollmeyer: Es kann nicht konform sein. Bei der Mehrzahl der Patienten wird es konform sein.

Thomas Kaiser: Es bleibt dabei. Wenn Sie sagen, dass bereits 3 Patienten mit Insulin Lente ein Problem seien, sind natürlich 20 % oder 40 % nicht konform behandelter Patienten ein viel größeres Problem. Darauf wollte ich eben noch hinweisen. Wenn Sie sagen, so hart muss man das anwenden, sind 90 % der Glarginstudien nicht innerhalb der Zulassung. Das muss

man konstatieren. Das war mein Punkt eben. Ich halte das nicht für ein richtiges Vorgehen, aber wenn ich konsequent Ihren Punkt weiterdenke, gilt das für Ihre Studien.

Johannes Knollmeyer: Ich möchte festhalten: Die Einmalgabe von NPH ist zugelassen; und das Design der Studien ist im Bereich der Zulassung. Sie haben gerade gesagt: Es ist nicht im Bereich der Zulassung.

Thomas Kaiser: Richtig – für einen bestimmten Teil der Patienten, die zwangseingestellt werden, um das klarzumachen.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte schön, Herr Schnorpfeil.

Willi Schnorpfeil: Dazu möchte ich aber ausführen, dass sie in der Tat mit einmal gestartet sind, dass aber dann die Therapie im Laufe der Studie angepasst werden konnte, sodass das kein durchgängiges Verfahren war.

Thomas Kaiser: Das gilt für diese Studie. Für bestimmte Studien gilt es nicht, wo Sie zwangsweise auf einmal bleiben mussten. Das gilt nicht für die Studie 1595.

Moderator Peter T. Sawicki: Ist die Diskussion soweit beendet? – Danke schön. Damit haben wir den zweiten Tagesordnungspunkt abgeschlossen. Wir kommen jetzt zum Tagesordnungspunkt 3.

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Susanne Ebrahim: Dazu hat die Firma Novo Nordisk in ihrer Stellungnahme angeführt, dass die Studien 1430 und 1372 nicht gepoolt werden sollten, da sie unterschiedliche Therapieschemata verwendeten.

In der Studie 1430 erhielten die Patienten zu Beginn der Studie einmal Insulin Detemir und konnten während des Studienverlaufs nach einem vorher festgelegten Algorithmus auf eine zweimal tägliche Gabe umgestellt werden. In der Studie 1372 erhielten die Patienten durchweg eine zweimal tägliche Gabe Insulin Detemir. 66 % der Patienten der Studie 1430, in der sie umgestellt worden sind, erhielten zum Studienende eine zweimal tägliche Gabe Insulin Detemir. In beiden Studien wurde Insulin Glargin einmal täglich verabreicht.

Für uns stellt sich dann die Frage: Welche Aspekte der Therapieschemata sprechen für die getrennte Betrachtung der beiden Studien? Ich möchte einen Vertreter der Firma Novo Nordisk bitten, zu beginnen. Alle anderen Stellungnehmenden sind natürlich auch aufgefordert, sich zu dieser Frage zu äußern.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Koenen.

Christoph Koenen: Beide Insuline wurden in beiden Studien entsprechend der Fachinformation angewandt. Levemir wurde in der einen Studie strikt zweimal und in der anderen Studie ein- oder zweimal benutzt, während Insulin Glargin entsprechend der Fachinformation nur einmal angewandt werden konnte – auch in beiden Studien.

Wir haben eben schon über die Frage diskutiert: Inwieweit wird die Frequenz der Behandlung oder der Injektionen Einfluss auf die Hypoglykämien haben? Da wir hier über Typ-1-Diabetiker reden, kann es durchaus sein, dass es Unterschiede zwischen Einmalapplikation und Zweimalapplikation gibt. Aus diesem Grunde müssen wir gerade diese Typ-1-Diabetiker-Studien, in denen Insulin Detemir strikt zweimal täglich gegeben wird, von Studien trennen, in denen es ein- oder zweimal täglich gegeben wird.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Knollmeyer.

Johannes Knollmeyer: Wenn ich bei der Logik der eben geführten Diskussion bleibe, dann ist protokollbedingt auch bei der Studie 1372 durch die zweimal tägliche Gabe ein Applikationsschema gewählt worden, das eventuell overdone ist. Es hätte bei einem Teil der Patienten eventuell auch die einmal tägliche Gabe genügt. Das muss ich dann natürlich genauso wie die Frage der Applikationsfrequenz beim NPH-Insulin bewerten.

Moderator Peter T. Sawicki: Gut. – Herr Koenen.

Christoph Koenen: Wobei sich natürlich bei der strikt zweimal täglichen Gabe von Basalinsulin bei Typ-1-Diabetikern die Frage stellt: Hat das Vorteile gegenüber einer einmal

täglichen Gabe? In diesem Zusammenhang diskutieren wir auch die Tatsache, dass natürlich diese Studie eine signifikante Differenz bezüglich der schwerwiegenden Hypoglykämien ergeben hat – zugunsten von Insulin Detemir. Natürlich steht die Frage im Raume: Ist das aufgrund der Injektionsfrequenz oder aufgrund irgendwelcher anderer Gründe gesehen worden?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schnorpfeil.

Willi Schnorpfeil: Wir haben den Punkt auch deshalb in unserer Stellungnahme angeführt, weil wir der Auffassung sind, dass das im Vorbericht nicht ganz systematisch durchgehalten worden ist: ob die Studien einzeln betrachtet, also sozusagen segmentiert werden oder ob die Studien in der Meta-Analyse zusammengefasst werden. Das erschien uns ein wenig willkürlich. In diesem Fall wurden sie zusammengefasst, während die Studien in anderen Fällen einzeln betrachtet wurden.

Unser Punkt an der Stelle war, darauf hinzuweisen, dass die Vorgehensweise unsystematisch ist. Man kann zwar durchaus die Segmentierung vornehmen, sollte dann aber im Bericht auch die metaanalytischen Ergebnisse darstellen. Man sollte im Grunde beide Vorgehensweisen und auch beide Ergebnisse gegenüberstellen und sollte nicht relativ wenig durchschaubar einmal das eine Verfahren und einmal das andere Verfahren wählen. Das ist uns an dieser Stelle aufgefallen. Wir plädieren dafür, dass Sie sowohl die Einzelbetrachtung der Studien als auch die Zusammenfassung der Studien im Bericht abbilden.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Knollmeyer.

Johannes Knollmeyer: Diesem Gedanken könnten wir uns auch im Hinblick darauf anschließen, dass wir unterschiedliche Einteilungssystematiken zwischen A05-03 und A05-01 vorfinden. Bei A05-03 hat es Segmentierungen und auch Beurteilungen des Designs gegeben, die sich nicht konsistent in A05-01 wiederfinden. Das betrifft die Fragen der einmal täglichen Gabe sowie der Poolbildung und der Applikationsfrequenz. Hierbei sind die beiden Berichte, die sich mit den gleichen Wirkstoffen befassen, unterschiedlich aufgebaut. Das hat sich uns so nicht ganz erschlossen.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Ich möchte weggehen von dem Beispiel Insulin Detemir versus Insulin Glargin, also von dem Pool, an dem wir das gerade diskutiert haben, hin zu anderen Bewertungen, beispielsweise Insulin Glargin versus NPH-Insulin. Herr Knollmeyer, Sie haben gerade gesagt, es hätte bei A05-03, also der Bewertung beim Typ-2-Diabetes, das Kriterium der Frequenz gegeben. Ich sehe hier, ehrlich gesagt, das Kriterium der Frequenz ebenso angewandt. Wo sehen Sie es nicht angewandt? Wo konkret sehen Sie hierbei ein Problem bzw. einen Unterschied? Klar ist, dass es das beim Typ-2-Diabetes durch die orale Antidiabetikatherapie gibt. Das gibt es beim Typ 1 nicht.

Johannes Knollmeyer: Bei der gerade diskutierten Gruppe 1372 ...

Thomas Kaiser: Die wollte ich explizit ausblenden. Ich wollte ...

Johannes Knollmeyer: Aber das ist sie.

Thomas Kaiser: Aber diesen Punkt haben wir jetzt gemacht. Sie haben gesagt, Sie hätten das relativ allgemein formuliert.

(Zustimmung von Johannes Knollmeyer)

Ich wollte fragen: Gibt es an anderen Studienpools ebenfalls einen Punkt, an dem Sie sagen würden, dass wir auch im Vergleich zum Bericht A05-03 nicht konsistent waren – nicht auf diesen Pool bezogen? Diesen Punkt haben wir gehört, und der ist klar.

Johannes Knollmeyer: Das bezieht sich auch auf die Zusammenfassung der Glarginstudien versus NPH. Hierbei haben wir auch zwei Studien, 4010 und 4019, in denen das NPH-Insulin einmal abendlich gegeben worden ist.

Thomas Kaiser: Das stimmt doch nicht. Das NPH-Insulin ist in der Studie 4019 bis zu viermal täglich gegeben worden.

Johannes Knollmeyer: Sorry, da war ich durcheinander ... Sie haben recht. Ich komme gleich noch einmal darauf zurück.

Moderator Peter T. Sawicki: Okay, Sie kommen gleich noch einmal darauf zurück. Ansonsten können wir das unter dem Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ noch ergänzen. Sie können es nachschauen, und wenn Sie es jetzt nicht finden, dann schreiben Sie es uns nach Beendigung der Erörterung. Danke schön.

Weitere Punkte zum Tagesordnungspunkt 3? Weitere Fragen unsererseits? – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Dann komme ich zum vierten Tagesordnungspunkt.

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Bewertung der Behandlungszufriedenheit

Moderator Peter T. Sawicki: Welche Fragen haben wir hierzu an die Stellungnehmenden? – Frau Ebrahim.

Susanne Ebrahim: Zunächst haben wir eine Frage an den Deutschen Diabetiker Bund, an Herrn Lilienfeld-Toal. Der Deutsche Diabetiker Bund führt in einer seiner Stellungnahmen an, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien für den Endpunkt Behandlungszufriedenheit – das sind die Studien 3001 und 3004 – nicht zulässig sei. Unsere Nachfrage lautet: Könnten Sie bitte darlegen, welche Gründe gegen eben eine metaanalytische Zusammenfassung hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit stehen?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr von Lilienfeld-Toal.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Dazu liegen Daten aus 2 Studien vor. Wenn Sie eine Metaanalyse machen, werden Sie letztlich einen Mittelwert von diesen beiden Studien bekommen. Aus unserer Sicht gibt es keinen Erkenntnisgewinn. Ich will jetzt nicht behaupten, dass ich Statistiker bin, aber ich habe in meinem Umfeld herumgefragt: Wie ist das mit der Analyse von 2 Studien? Alle Menschen, die ich gesprochen habe, haben abgewunken und gesagt: Das ist eigentlich sinnlos. – Ich gebe das nur als Kommentar wider.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Skipka.

Guido Skipka: Ich bin Statistiker und kann sagen: Wenn man 2 Studien hat, kann man einen gemeinsamen Schätzer daraus bestimmen. Die Präzision nimmt dabei um den Faktor Wurzel 2 zu, um genau zu sein.

2 Studien sind nicht viel mehr als eine; da gebe ich Ihnen recht. Wir hätten natürlich immer lieber 5, 10 oder sogar 20 Studien, die wir poolen könnten, um noch präziser zu sein. Aber aus statistischen Gründen gibt es überhaupt keinen Anhaltspunkt, nicht auch 2 Studien zu poolen. Oder sehen Sie das anders?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schinzel.

Stefan Schinzel: Bei der Behandlungszufriedenheit ist ein wichtiger Punkt, dass Sie beklagen, es gäbe keine Minimal Important Difference, keine MID. Das sehen wir genauso. Sie weichen auf das Effektmaß Hedges' g aus und sagen: Wenn wir einen kleinen Effekt von 0,2 nicht ausschließen können, können wir diesen Vorteil in der Behandlungszufriedenheit nicht geltend machen.

Dazu ist zum einen zu sagen, dass dieses Vorgehen im Berichtsplan nicht beschrieben worden ist. Der zweite Punkt ist die Frage, ob das wirklich eine gute Idee ist. Sie ersetzen die Minimal Important Difference durch 0,2 Standardabweichungen. Die Standardabweichung ist, wie wir wissen, von Studie zu Studie unterschiedlich und hängt auch an Ein- und Ausschlusskriterien.

Das heißt, Sie benutzen für verschiedene Studien verschiedene Minimal Important Differences. Das kann sicherlich keine klinisch bedeutsame Minimal Important Difference sein.

Moderator Peter T. Sawicki: Ist das mit einem Fragezeichen versehen?

Stefan Schinzel: Ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Weil Sie die Stimme gesenkt haben.

Stefan Schinzel: Ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Okay, danke schön. – Dazu Thomas Kaiser?

Thomas Kaiser: Sie haben zu Beginn Ihrer Einlassung gerade gesagt, Sie sähen es genauso, dass die Minimal Important Difference fehle. Was ist Ihr Alternativvorschlag in Ermangelung einer solchen Minimal Important Difference?

Stefan Schinzel: Das war erst einmal von meiner Seite die destruktive Kritik. Auf der anderen Seite wird natürlich dieses Vorgehen mit Hedges' g und damit mit implizit unterschiedlichen Minimal Important Differences für verschiedene Studien nicht dadurch besser, dass man es anwendet.

Sie beschäftigen sich ja auch mit theoretischen Fragen. Ich kann mir auch vorstellen, dass das IQWiG eine Arbeitsgruppe bildet und sich einmal mit der Frage beschäftigt, wie man eine Minimal Important Difference im Falle von Lebensqualitätsskalen oder von Behandlungszufriedenheit vernünftig festlegt. Jedenfalls ist hierbei das Problem, dass verschiedene Studien über dieses 0,2-Fache der Standardabweichung mit verschiedenen Kriterien gemessen werden.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Das beantwortet leider meine Frage nicht. Die können Sie vielleicht auch nicht beantworten. Das ist genau das Problem.

Das ist übrigens als eine mögliche Herangehensweise auch in den Dokumenten der Zulassungsbehörden beschrieben worden – allerdings in Bezug auf die Einzelstudien. Nichtsdestotrotz wird dieses Verfahren der standardisierten Mittelwertbetrachtung auch von anderen Behörden oder anderen Organisationen bei der Erstellung von systematischen Übersichten angewendet. Das ist im Laufe der letzten 2 bis 3 Jahre auch ein großer Diskussionspunkt geworden. Bei der international größten Organisation für systematische Übersichten, Cochrane, ist es im letzten Jahr ein ganz erheblich großer Punkt geworden, sich dem zu nähern und das auch als Hilfskonstrukt zu nehmen.

Dass das nicht optimal ist, kann ich verstehen. Besser wären tatsächlich für das jeweilige Instrument definierte Minimal Important Differences – möglicherweise auf Individualbasis, möglicherweise auch noch mit Responderanalyse. Das alles ist wünschenswert. Man muss in Ermangelung des Ganzen damit umgehen und sich überlegen, wie man sich dem am besten nähern kann.

Aber wir sind auf eine etwas andere Frage ausgewichen. Die ursprüngliche Frage war: Denken Sie aus Ihrer Sicht, dass es sinnvoll ist, 2 Studien in einer Meta-Analyse zu poolen?

Stefan Schinzel: Prinzipiell ist das sicherlich machbar und vernünftig, wobei man dann keinen Unterschied zwischen einem Modell mit Random und Fixed Effects hat. Aber es bleibt im Grunde genommen die Tatsache, dass wir für beide Studien verschiedene Maße dafür haben, ab wann der Effekt irrelevant ist. Das hängt eben an der Standardabweichung in der jeweiligen Studie. Das fügen wir zusammen zu einer Aussage. Das halten wir für fragwürdig.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Skipka.

Guido Skipka: Es ist natürlich ein Problem, wenn wir in mehreren Studien verschiedene standardisierte Differenzen sehen. Denn Sie spielen ja darauf an, dass die Standardabweichungen verschieden sind, wenn ich Sie richtig verstehe.

Jetzt ist es so, dass wir nicht einfach alles Mögliche poolen, was wir zusammentragen. Wir schauen uns an, ob die Datenlage so homogen ist, dass wir ruhigen Gewissens einen gepoolten Schätzer interpretieren können. Das Problem ist uns bewusst. Aber wenn halbwegs homogene Effekte herauskommen, wird man das doch auch poolen und vielleicht eine solche Grenze anlegen können, oder?

Moderator Peter T. Sawicki: Das war eine Frage an Herr Schinzel.

Stefan Schinzel: Ich sehe Ihr Problem. Wenn ich in Ihrer Situation wäre, würde ich genauso mit diesem Problem kämpfen. Nur fehlt zum einen, dass in dem Berichtsplan erwähnt wurde, dass man auf diese Alternativstrategie ausweicht.

Zum anderen fehlt eine kritische Diskussion der Frage, was man da macht. Man generiert nämlich das Maß, die Minimal Important Difference oder das 0,2-Fache der Standardabweichung, in der Studie und verwendet es gleichzeitig, um die Frage zu entscheiden: Ist das relevant, oder ist das ein irrelevanter Effekt? Das sollte sicherlich kritisch diskutiert werden.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir diskutieren das durchaus kritisch.

Stefan Schinzel: Das habe ich aber in dem Vorbericht nicht gelesen.

Moderator Peter T. Sawicki: Dann werden wir das nachholen. Aber auch in anderen Berichten ist dieses Problem schon mehrfach aufgetaucht, dass wir nicht wissen, ob bestimmte Änderungen – vor allen Dingen auf Skalen für den Patienten, auch wenn sie signifikant sind – tatsächlich eine Bedeutung haben und wie man sich diesen nähert, wenn einmal eine MID nicht bestimmt ist. Das ist ein Problem.

Es ist aber eigentlich auch ein Problem, das von den durchführenden Studien zu lösen wäre. Das können wir jetzt nicht oder nur schwer im Nachhinein lösen. Es ist jetzt ein Versuch der Annäherung an dieses Problem. Das ist sicherlich nicht optimal, aber momentan vielleicht das beste Verfahren in Ermangelung des MID oder einer Responderanalyse. – Herr Schinzel.

Stefan Schinzel: Das ist jetzt nicht direkt bezogen auf das Problem, das wir diskutieren. Aber es gibt natürlich durchaus in anderen Bereichen wie bei diesem EORTC-Fragebogen schon Anstrengungen, eine Minimal Important Difference aus klinischer Sicht zu bestimmen.

(Zustimmung von Moderator Peter T. Sawicki, Susanne Ebrahim und Thomas Kaiser)

Das ist natürlich etwas, was hier fehlt. Man sollte sicherlich auch anregen, sich damit zu beschäftigen. Sie beschäftigen sich ja nicht nur mit Arzneimitteln und Arzneimittelstudien.

Moderator Peter T. Sawicki: Richtig. – Herr Skipka.

Guido Skipka: Man darf daraus vielleicht auch nicht herauslesen, dass wir sagen: Wir rechnen immer ein Hedges'g aus oder legen die Grenze von 0,2 Standardabweichungen an. Wenn wir zum Beispiel Studien mit einer Responderanalyse haben, sind wir nicht gezwungen, auf unsere 0,2-Grenze zurückzugehen. Das geschieht in Ermangelung vernünftiger Evidenz, was die Unterschiede bedeuten.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Aus diesem Grunde finden Sie auch am Anfang dieser Kapitel zu den patientenberichteten Endpunkten immer eine Übersicht über die Kriterien: Wie sind sie validiert worden? Was sind zum Beispiel Sprachversionen, die validiert wurden? Wie ist die Skala angelegt?

Darunter findet sich immer die Minimal Important Difference. Wir gehen am Anfang immer folgenden Prüfschritt: Liegt für diese Skala eigentlich die bestmögliche Bewertung hinsichtlich der Relevanz vor? Können wir das mit dieser Minimal Important Difference für die spezielle Skala machen? Das ist ein ganz wichtiger Prüfschritt für uns. Insofern machen wir das schon.

Herr Sawicki meinte eben, dass man das im Vorfeld der Studie auch bei den verwendeten Bögen machen und entsprechende Analysen planen sollte. Wir stehen vor dem Material, das

wir dann haben. Wir führen die Studien nicht selbst durch. Aber diesen Punkt sehen wir genauso als wichtig an.

Moderator Peter T. Sawicki: Vielleicht können wir zum Anfang der Frage und damit zur Antwort von Herrn von Lilienfeld-Toal zurückkommen. Ich verstehe Ihre Ausführungen nicht dahin gehend, dass kritisiert wird, 2 Studien zusammenzufassen. Das ist sicherlich besser als die Beschreibung nur einer Studie.

Ich glaube vielmehr, Sie beklagen den Mangel an vielen Studien zur Behandlungszufriedenheit. Das ist der eigentliche Vorwurf. Das kann ich nur unterstreichen. Wir bräuchten sehr viel mehr Untersuchungen zur Behandlungszufriedenheit der Patienten – vor allen Dingen praxisnahe. Das ist sehr richtig.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Das ist in der Tat der Fall. Wir würden uns freuen, wenn es breiter dokumentiert wäre. Ich finde nur, bei einem zusammenfassenden Bericht mit Wertung, wenn 2 Studien vorliegen, bei denen eine einen etwas deutlicheren und die andere nur einen zarten Effekt zeigt, sollte das praktisch auch so präsentiert werden. Es sollte nicht einfach ein Mittelwert genommen werden, sodass der Effekt dann mittel ist und damit unter irgendeine Definition fällt, sodass man dann mit gutem Gewissen sagen kann: Da ist kein Effekt. Auf diesen Punkt möchte ich hinweisen.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, aber beide Effektschätzer sind hier abgebildet.

(Hermann von Lilienfeld-Toal: Ja!)

Gut. – Ist damit Tagesordnungspunkt 4 abgeschlossen oder haben wir noch eine ergänzende Frage?

Susanne Ebrahim: Wir haben noch eine Frage.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte.

Susanne Ebrahim: Die Firma Sanofi Aventis gibt in ihrer Stellungnahme an, dass der WBQ-12 für alle in den Studien benötigten Sprachen validiert sei. Zum einen haben wir eine Verständnisfrage: Handelt es sich gegebenenfalls um den WBQ-22, da wir beim WBQ-12 eigentlich keine Probleme bei der Sprachvalidierung festgestellt bzw. die Sprachvalidierung nicht infrage gestellt haben?

Wenn ja, wären wir Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns dazu entsprechende Nachweise zur Verfügung stellen könnten.

Johannes Knollmeyer: Das müssen wir prüfen und nachreichen.

Moderator Peter T. Sawicki: Okay. Das können Sie uns dann schreiben. Aber ist die Frage angekommen?

Johannes Knollmeyer: Sie ist verstanden.

Moderator Peter T. Sawicki: Okay. Das ist von unserer Seite alles. Ist das auch alles von den Teilnehmern der Erörterung zu diesem Tagesordnungspunkt? – Herr Schnorpfeil?

Willi Schnorpfeil: Nicht zu diesem Tagesordnungspunkt.

Moderator Peter T. Sawicki: Zum Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ kommen wir gleich.

Herr Knollmeyer, wollten Sie noch etwas nachtragen? Sie sagten vorhin, Sie würden noch etwas heraussuchen.

Johannes Knollmeyer: Das machen wir.

Moderator Peter T. Sawicki: Das kommt später. Dann kommen wir zum nächsten Tagesordnungspunkt.

4.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Moderator Peter T. Sawicki: Wir vom IQWiG haben zum Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ keine Fragen. Möchten Sie uns etwas mitteilen, was Sie nicht in den Stellungnahmen schriftlich mitgeteilt haben? – Herr Knollmeyer.

Johannes Knollmeyer: Wir haben noch 2 bis 3 Fragen notiert. Die erste ist: Welche Version der IQWiG-Methoden kommt zur Anwendung? Das haben wir aus dem Vorbericht nicht entnehmen können.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Immer die aktuelle.

Johannes Knollmeyer: Also Version 3?

Thomas Kaiser: Ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön.

Johannes Knollmeyer: Ich habe eine weitere Nachfrage: Eine Studie ist mit CGMS-Messungen durchgeführt worden. Für uns stellt sich die Frage, wie sich das im Bereich der Zielgrößen wiederfindet.

Thomas Kaiser: Ist das in Ihrer Stellungnahme genannt?

Johannes Knollmeyer: Wir haben das in der Stellungnahme nicht adressiert, nein.

Thomas Kaiser: Dann schicken Sie die konkrete Frage bitte mit. Dann werden wir das im Abschlussbericht konkretisieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Koenen, Sie haben sich gemeldet?

Christoph Koenen: Nein.

Moderator Peter T. Sawicki: Nein, dann war es Herr Grundner?

Martin Grundner: Nein.

Moderator Peter T. Sawicki: Auch nicht? Dann war es Herr von Lilienfeld-Toal, Entschuldigung.

(Heiterkeit)

Herr Knollmeyer, Sie kommen gleich dran.

Herrmann von Lilienfeld-Toal: Herr Sawicki, Herr Kaiser, Sie wissen, dass ich regelmäßig in meinen Stellungnahmen kritisiere, dass eine Passage in dem Abschnitt 4.1.4 folgendermaßen lautet: Man kann die Frage mit RCTs untersuchen, und deswegen werden nur RCTs herangezogen.

Diese geistige Verknüpfung ist gegen das EbM-Prinzip. Sie müssten sagen: Wenn keine RCTs zu der Frage vorliegen, müssen wir andere Studien heranziehen. – Das ist jetzt nicht ganz selten. Ich nehme einmal unsere Situation hier. Man kann zum Beispiel definieren und erwarten, dass es bestimmte Patientengruppen bzw. Subgruppen gibt, die besonders von den langwirksamen Analoga profitieren. Das sind zum Beispiel solche Diabetiker, die relativ häufig Hypoglykämien haben. Ich würde mir wünschen, es gäbe eine Studie, in der eine solche Patientengruppe identifiziert und prospektiv randomisiert behandelt wurde. Wenn es solch eine Studie nicht gibt, sollte man andere entsprechende Daten heranziehen.

So eine Untersuchung scheint es nicht zu geben. Mir ist sie nicht bekannt. Ihnen ist sie bei den Recherchen auch nicht bekannt geworden, sodass man sagen muss: Zu dieser Frage kann man gar nichts sagen. Das verknüpft sich mit meinem Kommentar zu diesem isolierten Heranziehen von RCTs. Ich wäre dankbar, wenn das einmal berücksichtigt würde.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Dazu gibt es seit Jahren eine breite Diskussion und Symposien. Wir diskutieren auch immer wieder darüber.

Herr von Lilienfeld-Toal, ich habe in diesem Zusammenhang auch eine Frage an Sie: Haben Sie oder hat jemand anderes vom Deutschen Diabetiker Bund die Durchführung solcher Studien bei den Herstellern angeregt?

Herrmann von Lilienfeld-Toal: Nicht in dem Sinne, ...

Moderator Peter T. Sawicki: In welchem Sinne dann?

Herrmann von Lilienfeld-Toal: ... wie Sie sich das vorstellen, dass wir herumgehen und sagen: Jetzt macht einmal diese oder jene Studie. Das haben wir nicht getan.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber Sie sagten, es wäre doch sinnvoll gewesen, wenn man für Patienten mit einem hohen Unterzuckerungsrisiko solche Studien gemacht hätte.

Herrmann von Lilienfeld-Toal: Das ist richtig.

Moderator Peter T. Sawicki: Millionen von Patienten werden mit diesen Präparaten behandelt. Die Gelder, die die Firmen daran verdienen, sind auch nicht gering.

Das heißt: Es gibt die Patienten, es gibt die Fragestellung, und es gibt die Ärzte. Wäre es nicht sinnvoll, dass die Patientenvertreter die Durchführung interessanter, praktisch wichtiger und valider Studien auch einmal von den Herstellern und nicht primär von uns die

Berücksichtigung nicht valider Studiendesigns fordern, damit man die Fragen, die Sie haben, beantwortet?

Hermann von Lilienfeld-Toal: Das ist richtig. Aber das entbindet uns, die wir jetzt darüber nachdenken, nicht davon, das so zu sehen, wie es im Augenblick ist. Ich folge Ihnen völlig. Das finde ich auch. Nur ist die Durchführung von Studien in der Realität ein bisschen komplex.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist richtig. Aber Glargin gibt es zum Beispiel schon seit 9 Jahren. Man hätte genug Zeit gehabt, eine solche Studie zu machen.

Wer hatte sich als Nächster gemeldet? – Herr Schnorpfeil und dann Herr Knollmeyer.

Willi Schnorpfeil: Ich möchte noch zwei Anregungen geben. Auf der einen Seite hatten wir uns bei der Analyse der Indikation Typ 2 darauf verständigt, die IPD-Datenanalysen durchzuführen, insbesondere um den Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und HbA1c-Einstellung zu überprüfen.

Im Vorbericht hat das nicht stattgefunden. Wir sind natürlich dazu bereit, die Daten entsprechend zur Verfügung zu stellen. Wir regen an, dass diese Analysen auf jeden Fall durchgeführt werden. Wir haben das zum Teil in unserer Stellungnahme präsentiert. Das bietet sicherlich sehr interessante Ergebnisse, die wir aus meiner Sicht nicht ignorieren sollten.

Der zweite Aspekt ist auch schon in der bisherigen Diskussion angeklungen: Tatsächlich sollten Meta-Analysen über die verschiedenen Studien durchgeführt werden. Nicht nur die Ergebnisse der Einzelstudien sollten dargestellt werden, sondern demgegenüber auch die metaanalytischen Ergebnisse, um zu erkennen, welche Unterschiede daraus resultieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Knollmeyer.

Johannes Knollmeyer: Ich habe noch zwei Nachfragen und einen Kommentar zum eben Gesagten. Bei A05-03 haben Sie in der Bewertung jeweils differenziert zwischen Beleg und Hinweisen. Diese Differenzierung finde ich nicht immer in A05-01. Gibt es dafür Gründe?

Das Zweite ist: Wir hatten bei der jüngsten Diskussion um die kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen einige methodische Aspekte wie zum Beispiel die Nichtberücksichtigungsraten diskutiert. Darauf möchte ich jetzt nicht noch einmal vertieft eingehen. Die Argumente sind in der Diskussion ausgetauscht worden. Ich gehe davon aus, dass die Diskussionsergebnisse auch auf die Abfassung dieses Berichtes Anwendung finden.

Jetzt noch einige Bemerkungen zu den Studien: Ich habe mir alle Studien, die Sanofi-Aventis zu Glargin ab Phase III bei Typ-1-Kindern und -Jugendlichen durchgeführt hat, herausgesucht. Dabei komme ich auf die Summe von 20 Studien, die durchgeführt worden

sind. Davon sind nur 8 in den Bericht eingeschlossen worden. Unter anderem gibt es Extensionsstudien der Zulassung, die bis 36 Monate reichen. Also gibt es durchaus Evidenz, die über das, was hier dargestellt wurde, hinausgeht. Sie ist nur durch die Ein- und Ausschlusskriterien sehr eingeeengt worden.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Thole.

Henning Thole: Ich möchte noch in Ergänzungen zu dem, was Herr von Lilienfeld-Toal gerade gesagt hat, anmerken, dass die Frage nicht nur ist, ob es schade ist, dass Sie mit Ihrer Suchstrategie kein RCT für die Frage gefunden haben, sondern dass eigentlich, wie es Herr von Lilienfeld-Toal korrekt ausgeführt hat, wenn kein RCT gefunden wird, eine andere Evidenz herangezogen wird.

Die Frage ist deswegen wichtig – wir haben gerade über patientenrelevante Endpunkte, also über eine ganz andere Evidenzkategorie gesprochen, mit der diese Fragen beforscht werden –, weil, wenn die Suche von vornherein einen Zugriff auf Non-RCT-Evidenz ausschließt, wir von vornherein einen systematischen Ausschluss drinhaben.

Wenn dem so wäre, wäre aus meiner Sicht gemäß der EbM-Kriterien der Bericht grob fehlerhaft, weil er einfach die Evidenz, die verfügbar ist, um die Frage zu beantworten, systematisch nicht durchsucht hätte. Wir haben leider schon mehrfach in unseren Stellungnahmen zu Protokoll gegeben und aufgeschrieben, dass dies aufgrund einer theoretisch-apodiktischen Festlegung geschieht, bei der gesagt wird: Es wäre möglich gewesen, eine Studie zu machen. Deswegen ist es ausreichend, wenn wir nach dem Format suchen, das hätte gemacht werden können.

Die Frage von Herrn von Lilienfeld-Toal steht in dem Spannungsfeld. Sie wurde hier gerade so beantwortet, als sei das alleine ein Problem der Hersteller. Aber das ist nicht so. Ich glaube, dass man diese Frage nur dann zutreffend diskutieren kann, wenn tatsächlich die verfügbare Evidenz in Augenschein genommen wurde. Hierin liegt ein riesiger Knackpunkt, der nicht vernünftig bearbeitet worden ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Möchte dazu jemand etwas sagen?

Thomas Kaiser: Nein, das ist nichts Neues.

Moderator Peter T. Sawicki: Nein, das ist nichts Neues. Aber man kann trotzdem darauf antworten. Es geht nicht darum, apodiktisch eine Suchstrategie festzulegen, sondern es geht darum, eine Suchstrategie festzulegen, die die Frage zuverlässig beantwortet.

Wir haben die Möglichkeit der Einreichung von Studien, die andere Studiendesigns haben, die aber trotzdem die kausale Verknüpfung zwischen Intervention und Effekt in der Interpretation ermöglichen. Diese Möglichkeit besteht. Solche Studien sind nicht eingereicht

worden. Zumindest habe ich – ich bin mit diesem Bericht nicht primär befasst – nicht gehört, dass solche Studien eingereicht worden wären.

Wir würden natürlich, wenn sich zum Beispiel aufgrund der Größe des Effektes – das kann ja sein – aus einer nicht randomisierten kontrollierten Studie ein solcher Effekt ergibt, der zum Beispiel aufgrund der Größe nicht auf Kontextfaktoren oder Verzerrungen zurückzuführen ist, ihn selbstverständlich berücksichtigen. Wir haben keinen apodiktischen Ausschluss von Evidenz, die durchaus die Kausalität der Verknüpfung belegen kann. Das haben wir nicht. Das stimmt nicht.

Henning Thole: Ich möchte darauf bitte eine Antwort geben.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, bitte, aber wir haben das schon häufig diskutiert.

Henning Thole: Wir haben es häufig diskutiert, aber ich denke, in der Suchstrategie finde ich genau diesen apodiktischen Ansatz, dass eine Ausweitung auf Non-RCT-Evidenz so nicht vorhanden ist.

Das heißt also: Die Grundlage Ihrer Arbeit ist Ihre Suche, die Sie durchführen, die nach Ihren methodischen Vorgaben systematisch gemäß der Suchstrategie, die im Vorbericht dargelegt ist, durchgeführt wird. Dort ist, soweit ich das in Erinnerung habe, nicht außerhalb von RCTs gesucht worden. Genau das ist der Punkt.

Sie sagen jetzt, es hätte eingereicht werden müssen. Ich glaube, Ihr Vorgehen ist so, dass Sie die Evidenz auch suchen müssen, wenn Sie wissen – wie gerade hier bei der Lebensqualität und bei den patientenrelevanten Outcomes diskutiert –, dass Sie sogar Annahmen machen, indem Sie sagen: Das machen wir analog. Dann rechnen wir mit dem Hedges'g. Das machen wir dann so, weil wir da nicht weiterkommen.

Was wäre denn für den Fall, dass hier Evidenz im Non-RCT-Niveau, also zum Beispiel Level-2-Evidenz vorliegt, die Sie nicht beachtet haben, aufgrund derer man die Fragen hätte beantworten können? Das ist ja für den Entscheider, der nach Ihnen kommt, eine ganz zentrale Annahme. Der G-BA sollte sehr wohl sehen können, dass es hier Evidenz gibt. Wir wissen, dass sie formal unsicherer ist – das ist nicht das wünschenswerteste Design –, aber sie liegt vor. Sie kann auch aufgearbeitet werden. Sie kann dargelegt werden. Der Entscheider kann darauf eine zutreffende Analyse aufbauen.

Wo ist denn jetzt in Ihrem Vorgehen Ihre Garantie an Ihren Auftraggeber, also an den Abnehmer Ihres Berichtes, der ihn in irgendeiner Form umsetzen soll, dass Ihre Annahme im Bericht, mit einem Hedges'g zu rechnen, besser war, als wenn Sie Level-2-Evidenz genommen hätten? Wo ist die Begründung in Ihrem Vorgehen, zu sagen: Das eine ist so besser und das andere ist so immer nur schlechter? Ich kann das nicht nachvollziehen. Ich sehe eine systematische Lücke und glaube, dass das ein Fehler ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, das haben Sie ausgeführt. – Frau Sickmüller.

Barbara Sickmüller: Ich möchte mich dem wirklich nachdrücklich anschließen und erinnere auch an Diskussionen im Kuratorium des IQWiG, in denen genau dieser Punkt mehrfach angesprochen wurde, dass es in Fällen, in denen Evidenz der Stufe 1 eben nicht vorhanden ist, in denen also randomisierte klinische Studien nicht vorhanden sind, essenziell ist, solche Evidenz in wichtigen Fragen heranzuziehen bzw. sie zumindest aufzuarbeiten und gekennzeichnet danebenzustellen, damit der Entscheider – ich kann nur wiederholen und unterstützen, was Herr Thole sagte –, also der G-BA, hieraus seine Schlussfolgerungen ziehen kann.

Ich kann mich an die letzte Sitzung des Kuratoriums erinnern, wo Sie Folgendes sehr deutlich zum Ausdruck gebracht haben: Sie geben dem G-BA die wissenschaftliche Aufbereitung; die Entscheidung liegt natürlich beim G-BA. Insoweit lauten die Überlegung und der Vorschlag, dass man für den G-BA, wenn keine 1. Evidenz da ist, zumindest in bestimmten Fragestellungen auch nachrangigere Evidenz mit aufbereitet und dass man dies dem G-BA mit zur Beschlussfassung vorlegt.

Moderator Peter T. Sawicki: Genau das tun wir.

(Barbara Sickmüller: Ja?)

Zum Beispiel bei den Bewertungen der Stammzelltransplantation. Da gehen wir bis zu Fallberichten herunter.

(Barbara Sickmüller und Henning Thole: Aber warum nicht hier?)

Weil wir hier durchaus randomisierte kontrollierte Studien zu den wesentlichen Aspekten haben, nämlich zur Qualität der Blutzuckereinstellung und zur Unterzuckerung. Sie ist vorhanden, sodass wir hierüber Aussagen haben.

Aber nichtsdestotrotz: Wenn es auf einer anderen Ebene eine andere Aussage gäbe, würden wir sie prüfen. Man kann sie auch einreichen. Aber wir können nicht ...

(Barbara Sickmüller meldet sich zu Wort.)

Bitte lassen Sie mich ausreden.

(Barbara Sickmüller: Ich wollte mich nur kurz zusätzlich melden!)

Denn wir haben auch die Aufgabe, den Gemeinsamen Bundesausschuss in einer vertretbaren Zeit zu beraten. Das heißt, wir können für einen solchen Bericht nicht Jahrzehnte verwenden und eine Recherche nach der gesamten Evidenz durchführen.

Meine Fragen konkret an Sie lauten, wenn wir schon Zeit zur Diskussion haben: Wo wollen Sie einen Schnitt machen? Wo wäre der Schnitt: bei nicht randomisierten kontrollierten Studien, bei Kohortenstudien, bei Fallberichten? Wo und auf welche Art und Weise wollen Sie, ohne die Ergebnisse zu kennen, eine Schwelle einlegen?

Wir denken, dass die Unterschiede in diesem Fall so gering sind, dass sie im Grunde nur mit einer fairen Verteilung, mit einer Gleichverteilung der Störfaktoren in beiden Gruppen zuverlässig beantwortet werden.

(Barbara Sickmüller meldet sich erneut zu Wort.)

Ich bin sofort fertig, Frau Sickmüller. – Bei der Anhörung hat uns niemand davon überzeugt, dass es so große Differenzen zwischen den Interventionen gäbe, dass man unter Umständen auch aus anderen Studiendesigns Antworten auf diese Fragen bekommen könnte. Das war, soweit ich mich erinnere, nicht das Ergebnis der Erörterung.

Aber nichtsdestotrotz hätten Sie solche Studien einreichen können. Wenn Sie sagen, es gibt so eine Studie, die die Kausalität belegt, würden wir das prüfen, selbstverständlich. – Frau Sickmüller.

Barbara Sickmüller: Wir sind vom TOP 4 – Bewertung der Behandlungszufriedenheit – ausgegangen. Das war eigentlich das auslösende Thema.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja.

Barbara Sickmüller: Gerade bei der Behandlungszufriedenheit besteht natürlich die Frage: Gibt es andere Studien, die bisher nicht einbezogen wurden und die möglicherweise genau diese Fragestellung beantworten könnten? Das ist auch eine Frage an die Firmen.

Meine Zusatzfrage lautet: Wenn dies vorhanden sein sollte, können die Firmen das noch nachträglich einreichen?

Moderator Peter T. Sawicki: Wir würden das prüfen. Das haben wir immer wieder gemacht. Die Aussage, dass den Firmen oder wem auch immer ein überzeugender Beweis für eine kausale Verknüpfung zwischen Intervention und Ergebnis auf einem anderen Evidenzlevel vorliegt, würden wir uns selbstverständlich anschauen. Warum sollten wir dies nicht tun?

Aber die Behandlungszufriedenheit hängt von so vielen verschiedenen Faktoren ab: von der Art, wo der Patient behandelt wird, wie er behandelt wird, wie die Zuwendung und wie die Zeit ist. Dabei spielen so viele Faktoren eine Rolle, die die Behandlungszufriedenheit beeinflussen. Gerade dabei finde ich es extrem schwierig, auf Grundlage eines nicht randomisierten Studiendesigns kausale Aussagen zu treffen. Aus meiner Sicht ist das momentan unmöglich – aber bitte.

Dass etwas nicht existiert, ist sehr schwer zu belegen. Insofern ist der Beweis, dass etwas doch existiert, durch ein $n = 1$ mit Vorlage der Studie erbracht. – Herr Schnorpfeil.

Willi Schnorpfeil: Ich habe noch etwas zu sagen, aber nicht dazu.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte schön. Wir können das ja auch nicht ausdiskutieren. Das wird auch immer weiter diskutiert werden, weil es sich um ein ganz schwieriges Problem handelt: Inwieweit gehen wir bei der Sicherheit der Aussage herunter und kaufen uns dafür auf der anderen Seite längere Laufzeiten, unsichere Kontextaussagen und so weiter? Das ist eine schwierige Aussage.

Vielleicht können wir das noch einmal zum Thema machen. Sie können es ja einreichen. Wir treffen uns am 3. November in diesem Raum. Dann können wir das als Tagungsordnungspunkt diskutieren. Schreiben Sie doch bitte den Vorsitzenden an, und wir werden das aufnehmen.

(Barbara Sickmüller: Gerne, okay!)

Dann machen wir das so. Also wir werden diese Fragestellung immer weiter fortsetzen.

(Barbara Sickmüller: Das ist ja auch eine zentrale Frage!)

Das ist eine zentrale Frage, die man nicht sehr einfach eindeutig beantworten kann – vor allen Dingen nicht für alle befriedigend. – Herr Schnorpfeil, bitte schön.

Willi Schnorpfeil: Ich möchte noch auf einen Aspekt hinweisen, nämlich auf die schwerwiegenden Hypoglykämien. Das sind ja wirklich einschneidende, lebensbedrohliche Ereignisse. Wir stellen in unseren Studien fest, dass die Anzahl der schwerwiegenden Hypoglykämien bei Detemir im Verhältnis zu NPH-Insulin etwa die Hälfte ausmacht.

Was die Zahlen anbelangt, haben wir 21 Ereignisse bei 556 mit NPH-Insulin behandelten Patienten, wohingegen wir 23 Ereignisse bei 1093 mit Detemir behandelten Patienten haben. Gerade weil es sich um sehr schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen handelt, muss man darauf ein besonderes Augenmerk legen und sollte das stärker herausarbeiten.

Sie haben das in dem Vorbericht weder tiefer gehend noch metaanalytisch analysiert. Das stellt aber aus meiner Sicht wirklich einen patientenrelevanten Endpunkt dar, den man stärker oder intensiver analysieren müsste. Ich würde mir wünschen, dass Sie das im Endbericht entsprechend berücksichtigen.

Moderator Peter T. Sawicki: Vielen Dank für die Anregung. Das muss man nicht unbedingt. – Bitte schön.

Thomas Kaiser: Ich habe eine kurze Nachfrage, damit es klar wird. Sie reden explizit nicht von den schweren, sondern von den schwerwiegenden Hypoglykämien. Sprechen Sie also von denen, die im Rahmen der Erhebung von unerwünschten Ereignissen als schwerwiegend klassifiziert sind?

Willi Schnorpfeil: Genau. „Schwerwiegend“ als Steigerung von „schwer“.

(Thomas Kaiser: Ja!)

Moderator Peter T. Sawicki: Als Steigerung von „schwer“?

Willi Schnorpfeil: Ja. „Schwerwiegend“ ist die Steigerung. Die schwerwiegenden Hypoglykämien sind von der Definition her schwerer als die schweren Hypoglykämien.

Thomas Kaiser: Man weiß es nicht. Das ist mal so und mal so.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich dachte, das sei umgekehrt.

Willi Schnorpfeil: Da kann man sich täuschen.

(Heiterkeit)

Thomas Kaiser: Das ist nicht ganz eindeutig. In der Regel ist das so, aber nicht immer. Es sind andere Kriterien, die erfüllt werden müssen.

Willi Schnorpfeil: Das ist auch beim Typ-2-Bericht ein wenig untergegangen.

Thomas Kaiser: Das würde ich so nicht sagen.

(Heiterkeit)

Moderator Peter T. Sawicki: Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen.

Henning Thole: Ich hatte mich vorhin noch gemeldet.

Moderator Peter T. Sawicki: Ach so, ich dachte, das wäre schon erledigt. Bitte schön, Herr Thole.

Henning Thole: Nein, es hatte ja nur Frau Prof. Sickmüller geantwortet. – Sie hatten gerade in Ihrer Antwort, Herr Sawicki, selber gesagt, dass Sie auf die wichtigen Outcomes bzw. Endpunkte Blutzucker und HbA1c abgestellt hätten. Ich finde das schlaglichtartig für die Frage des Aspektes der Lebensqualität interessant, weil es ja gerade so ist, dass man Daten dazu außerhalb von RCTs findet.

Ihre Ausführungen interpretiere ich dahin gehend, dass eben Sie Ihren Fokus genau so setzen, wie Sie ihn gesetzt haben. Ich finde auch nach der Diskussion bislang Ihre Erklärung, warum

das so ist, nicht wirklich dafür überzeugend, dass dem G-BA schließlich eine Aufarbeitung gar nicht zur Verfügung gestellt wird. Sie argumentieren mit dem Aspekt der Sicherheit, wobei ich glaube: Wenn man das zweiteilt – man fährt den einen Teil der Analyse und stellt den anderen daneben – und sagt, das ist jetzt andere Evidenz und hier haben wir folgendes Ergebnis, und Sie auch beschreiben können, wie unsicher das ist, kann der G-BA damit sehr gut umgehen. Das ist dann einfach schlüssiger dargestellt. Das ist der Punkt.

Also, ich sehe einfach keine Bewegung darin und finde es schade. Ich glaube auch nicht – dem möchte ich entgegentreten –, dass es, wie Sie sagen, dann noch länger dauern würde. Sie haben gerade die Zahl 10 Jahre genannt. Ich glaube nicht, dass es dann länger dauert, weil es genügend Institute weltweit gibt, die solche Analysen in kürzerer Zeit als in 5 Jahren machen können.

Ich glaube, hier kann nicht der Punkt als Vorwurf im Raum stehen, dass man, wenn man die Evidenzbetrachtung ausweitet, auf jeden Fall eine unschickliche Zeit für die Analyse erreicht. Ich glaube das nicht. Man muss das fairerweise auch offen diskutieren und sagen: Es geht anders. Es geht auch offener. Dann könnte man das ja auch tun. – Aber ich habe aus der Diskussion mitgenommen, dass das in der nächsten Kuratoriumssitzung – so habe ich das verstanden – diskutiert wird.

(Zustimmung von Barbara Sickmüller)

Ich habe auch mitgenommen, dass es in der vorherigen Kuratoriumssitzung schon als durchaus defizitär diskutiert worden war.

(Barbara Sickmüller: Ja!)

Das ist ja auch ganz froh stimmend.

Moderator Peter T. Sawicki: Als defizitär ist das nicht diskutiert worden. Es ist mit unterschiedlichen Stellungnahmen dazu diskutiert worden.

Meine Frage an Sie zu dieser Ausweitung der Zeit lautete: Wo setzen Sie die Schwelle? Oder fordern Sie, wie einige das sagen, es muss immer die Gesamtevidenz, also alles an Evidenz, was man dazu hat, angeschaut werden? Dann wird es sehr ausufernd. Wir haben die Lebensqualität nicht ausgeschlossen, sondern sie ist als Endpunkt drin. Im Gegenteil: Sie ist eher ein prominenter Endpunkt. Wir betrachten sie in unseren Bewertungen immer als sehr wichtig.

Aber noch einmal: Die Lebensqualität – das ist vielleicht anders als der HbA1c-Wert oder die Unterzuckerung – hängt von so vielen verschiedenen Faktoren ab, die zum Teil unbekannt oder zumindest nicht erfasst sind, dass ich es für extrem schwierig halte, gerade diesen Punkt der nicht randomisierten kontrollierten Studien adäquat zu untersuchen.

Natürlich kann man das erheben. Aber die Frage ist: Kann ich aus der Intervention dann auf das Ergebnis, nämlich eine Änderung der Lebensqualität, kausal zuverlässig schließen? Das halte ich bei solch komplexen Parametern für sehr schwierig, weil man die Confounder nicht kontrollieren kann. Das ist unter Umständen beim HbA1c-Wert oder bei der Unterzuckerung etwas einfacher. Deswegen wäre es uns eigentlich lieber, wir hätten dazu zuverlässige Studien, die wir auch eindeutig interpretieren können, als dass wir auf unzuverlässige Studien ausweichen, die wir nicht gut interpretieren können. – Thomas Kaiser.

(Henning Thole: Da steht noch eine Frage im Raum!)

Sofort. Wir bleiben bei dem Thema. Thomas Kaiser hat sich gemeldet. Danach sind Sie wieder dran.

Thomas Kaiser: Der einfachste Weg ist – Sie haben die Argumente in Ihren Stellungnahmen genannt –, dass wir das im Abschlussbericht noch mal darstellen.

Henning Thole: Herr Sawicki, Sie hatten gerade noch einmal gefragt, wie man das machen kann. Ich glaube, das muss a priori mit den relevanten Fachgruppen besprochen werden, wie das im Gesetz definiert ist – auch, wer zu beteiligen ist.

Wir haben uns dazu in so gut wie jeder Stellungnahme geäußert. Es gab dazu Fachveranstaltungen vom vfa. Es gibt dazu Gutachten des vfa. Das Fachwort für einen solchen Prozess heißt: Scoping. Ich glaube, dass man nämlich sehr wohl themenbezogen und auftragsbezogen darüber diskutieren kann, wie man an das Thema herangeht und worüber man tatsächlich zu verhandeln hat. Ich glaube, dass es tatsächlich eine Verbesserung bringen würde, eben die Aspekte zu bearbeiten, die auf jeden Fall mit hineingehören. Ich glaube, dass das geht, weil es andere Länder und andere Institute auch so machen, wo vorab gesagt wird, bis zu welchem Evidenzniveau sie gehen. Dann kann man das ja auch machen. Es ist kein Beinbruch, auch einmal Level-2-Evidenz anzuschauen.

Moderator Peter T. Sawicki: Das machen wir ja. Sehr viele unserer Berichte gehen auf der Evidenzstufe sehr weit herunter, wie Sie wissen. Wir haben auch ein solches Scoping. Na ja, ob das ein Scoping ist? Denn ich weiß nicht genau, was dieser Begriff im Deutschen beinhaltet. Aber zumindest haben wir ein Stellungnahmeverfahren zu unserem Berichtsplan. In diesem Berichtsplan sagen wir bei den Medikamenten: Wir denken, eine zuverlässige Aussage dazu ist durch randomisierte kontrollierte Studien möglich.

(Wortmeldung von Henning Thole)

Sie kommen sofort dran, Herr Thole.

Dann kann man einwenden: Nein, unserer Meinung nach führen noch andere Studiendesigns zu einer zuverlässigen Aussage. – Aber dann muss man das begründen. Wenn das dann zuverlässig begründet wird, werden wir selbstverständlich unseren Berichtsplan dahin gehend

modifizieren. Das ist ganz klar. Nur diesmal ist es nicht der Fall gewesen. Das war nicht überzeugend. – Herr Thole, bitte.

Henning Thole: Ich möchte vielleicht abschließend auf die Frage von Herrn von Lilienfeld-Toal zurückkommen. Wenn Sie das so sagen, klingt das erst einmal sehr positiv. Ich finde, dann wäre es konsequent, dass ab sofort – auch für diesen Bericht – dieser eine theoretische Satz „weil eben RCTs durchführbar gewesen wären“ ersatzlos entfernt wird, weil dann für die Außenwelt deutlich wird, dass Sie offen an das Thema herangehen. Dann müsste man das in Ihren Recherchestrategien so wiederfinden. Wenn das so ist, dann kann man das so machen. Wenn das nicht so ist, wird dieser theoretische Satz da drinbleiben, weil man es damit eben doch de facto auf RCTs festregelt.

(Thomas Kaiser: Das verstehe ich nicht!)

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, das ist eine andere Sichtweise. Ich denke, dass man, wenn man eine Frage mit einem bestimmten Studiendesign nicht zuverlässig beantworten kann, keine Studiendesigns heranzieht, die eine unzuverlässige Antwort liefern, sondern sagt: Der Beleg ist nicht erbracht, weil zuverlässige Studien fehlen. Unser eigentliches Ziel ist, zu erreichen, dass wir zuverlässige Studien haben. – Wir sind nicht froh darüber, dass wir sagen müssen, dazu gibt es nichts Zuverlässiges, sondern wir hätten gerne 15 Studien zur Patientenzufriedenheit, 10 Studien zur Lebensqualität und gegebenenfalls auch Fünfjahresstudien zu Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Das hätten wir gern, haben wir aber nicht.

Deswegen müssen wir benennen, dass keine zuverlässigen Aussagen dazu möglich sind. Das weiß dann der Entscheidungsträger. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss liegen hinterher auch Stellungnahmen von vielen Seiten vor, die oft auf eine andere Sicht der Dinge hinweisen. Aber wir müssen ihm sagen – das ist unsere Verpflichtung: Eine zuverlässige wissenschaftliche Antwort auf die Frage „Ist Insulin A besser als Insulin B?“ ist in diesem Fall so nicht möglich. Das heißt: Wenn du das entscheidest, musst du in eine Unsicherheit entscheiden. – So etwas ist unsere Antwort. – Herr Schinzel.

Stefan Schinzel: Abgesehen davon, welche Studientypen man für so eine Untersuchung zulässt oder nicht, steht auch noch die Frage im Raum, dass man gegebenenfalls Analysestrategien aus Gründen eines gewissen Pragmatismus ändert oder ändern muss. Wir haben in diesem Abschlussbericht im Grunde genommen zwei Fälle, in denen bestimmte Kriterien im Berichtsplan nicht präspezifiziert waren.

Das betrifft einmal die Nichtberücksichtigungsraten, die genannt sind. Gut, dabei kann man sagen: Es gibt eine gewisse Tradition in Ihrem Hause, die sich auch aus anderen Berichten ergibt, dass Sie da 10 bzw. 5 Prozentpunkte verwenden. Die zweite Analysestrategie, wo Sie auch ausweichen müssen, ist die Verwendung von solchen standardisierten Effektmaßen wie Hedges' g.

Ich wünsche mir, dass man künftig in den Fällen, in denen es antizipierbar ist, in denen man also absehen kann, dass man in solche Schwierigkeiten läuft, so etwas in den Berichtsplan hineinschreibt und dass man auch Literatur dafür angibt, auf die man sich dann beziehen kann.

Moderator Peter T. Sawicki: Es ist auf jeden Fall das Ziel, so etwas prospektiv zu formulieren. Nicht immer ist das in jedem einzelnen Punkt und in jedem Detail möglich, weil sich manche Probleme erst im Laufe der Bearbeitung ergeben. Diese nehmen wir dann auf.

Wir sind bestrebt – das gelingt uns vielleicht nicht zu 100 %, aber ich denke, dass es uns sehr weitgehend gelingt –, auch in den Berichten die Gründe darzulegen, warum man methodisch so und nicht anders vorgegangen ist, sobald wir das wissen. Das sollte zumindest im Abschlussbericht der Fall sein, damit transparent wird, warum wir so und nicht anders vorgegangen sind. Am besten wäre es, das prospektiv zu tun; das ist klar. – Herr Schinzel.

Stefan Schinzel: Ein Punkt ist, dass das in bestimmten Bereichen durchaus antizipierbar ist, zum Beispiel bei der Behandlungszufriedenheit. Das würde auch im Vorfeld eine Diskussion ermöglichen, ob so eine Strategie im Grunde genommen von unserer Seite als vernünftig und akzeptabel angesehen wird.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, das ist das Ziel bzw. jetzt schon Praxis, dass wir durchaus schon versuchen, die methodischen Schwierigkeiten, die wir a priori, also prospektiv sehen, im Berichtsplan zu beschreiben, gegebenenfalls mit einer Lösung zu versehen, sie hier auch zur Stellungnahme und gegebenenfalls in den Erörterungen zur Diskussion zu stellen. Das ist schon richtig.

Aber wie Sie vorhin gesehen haben, befinden wir uns in vielen Bereichen an einer Stelle, an der sich auch die Biometrie und die HTA-Methodik weiterentwickeln. Wir werden mit Sicherheit die Berichte in 10 Jahren nicht so machen, wie wir sie jetzt machen. Auch die HTA-Agenturen vor 10 Jahren haben das anders gemacht.

Das Ganze ist eine dynamische Entwicklung. In diesem Prozess befinden wir uns jetzt. Dem versuchen wir, Rechnung zu tragen – möglichst a priori –, aber das ist nicht immer möglich.

Mir liegt eine weitere Wortmeldung von Herrn von Lilienfeld-Toal vor. Bitte schön, Sie haben das letzte Wort.

Herrmann von Lilienfeld-Toal: Nein, das muss nicht das letzte Wort sein.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber es wird das letzte Wort sein.

Herrmann von Lilienfeld-Toal: Es tut mir leid, wenn ich das anspreche. Ich kann aus diesem Saal nicht herausgehen, ohne auf das Problem Karzinomrisiko durch Glargin einzugehen. Die Medienverbreitung dieser Information oder dieser Sicht der Dinge hat bei uns schier zu einem

Zusammenbruch des Telefonsystems geführt. Sie können sich vorstellen, dass unendlich viele Patienten entsprechend aufgeregt sind.

Wir haben uns bemüht, die wissenschaftliche Diskussion in der Fachwelt zu verfolgen, und den Eindruck bekommen, dass – abgesehen von Ihren Äußerungen – die Meinung ist, dass dem nicht so ist und dass kein erhöhtes Krebsrisiko besteht.

Ich möchte gerne von Ihnen wissen, ob Sie das im Zusammenhang mit diesem Bericht herausnehmen. Natürlich würde mich auch interessieren, wann oder wie Sie sich dieser Meinung anschließen.

Moderator Peter T. Sawicki: Auf welche Äußerung beziehen Sie sich, dass dem nicht so sei und dass kein erhöhtes Krebsrisiko bestehe? Wer sagt das?

Hermann von Lilienfeld-Toal: Äußerungen der EMEA, ...

Moderator Peter T. Sawicki: Nein.

Hermann von Lilienfeld-Toal: ... der FDA, ...

Moderator Peter T. Sawicki: Falsch.

Hermann von Lilienfeld-Toal: ... der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist richtig.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Im „Lancet“ ist ein entsprechender Artikel erschienen, auch in „Diabetes Technology & Therapeutics“.

Moderator Peter T. Sawicki: Das stimmt alles nicht. Das ist alles falsch, Herr von Lilienfeld-Toal, mit Ausnahme ...

Hermann von Lilienfeld-Toal: Ich antworte auf Ihre Frage, dass diese Institutionen, Gremien und Publikationen dazu in dem Sinne, wie ich das eben gesagt habe, Stellung genommen haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Sie haben dazu Stellung genommen, aber sie haben nicht gesagt, dass das Insulin Glargin kein erhöhtes Krebsrisiko mit sich führe. Das haben sie nicht gesagt – mit Ausnahme von Herrn Ehninger, der allerdings unsere Publikation sehr wahrscheinlich nicht gelesen hat, weil er Typ-1- und Typ-2-Diabetes verwechselt. Das ist nicht verwunderlich, denn er ist kein Diabetologe. Aber er hat das ein bisschen durcheinandergebracht. Das wird er wahrscheinlich auch noch korrigieren.

Wir haben diese Diskussion in den Zeitschriften. Sie beziehen sich wahrscheinlich auf die Kritik von Herrn Pocock. Da gibt es eine Diskussion mit „Lancet“. Alle Fehler, die er angeblich gefunden haben will, sind widerlegt; das sind keine Fehler. Manche Analysen, die er fordert, sind mit diesen Daten nicht durchführbar. Das kann man machen; das kann man aber auch nicht machen. Mit diesen Daten, so wie wir sie von den Krankenkassen haben, sind sie nicht durchführbar. Mit anderen Daten wären sie unter Umständen durchführbar.

Was Sie jetzt falsch perzipiert haben, ist, dass die Zulassungsbehörden sagen, es gebe kein erhöhtes Risiko. Das sagen sie nicht. Im Gegenteil: Sie sagen, die Sicherheit des Präparates sei nicht belegt, aber die Unsicherheit sei auch nicht belegt. Wenn die Unsicherheit jetzt belegt wäre, würde man natürlich sofort das Präparat vom Markt nehmen. Das ist nicht der Fall. Nur: Die Beweislast liegt beim Hersteller oder bei demjenigen, der tatsächlich Insulin anwendet bzw. zulässt. Nicht die Unsicherheit muss belegt werden, sondern die Sicherheit. Sie ist nicht belegt. Wir sind momentan im Kontakt mit den Zulassungsbehörden. Es wird weitere Auswertungen der Daten geben. Sie wollen weitere Daten haben. Dann werden sie irgendwann einmal darüber entscheiden. Das ist richtig. Aber keine der Zulassungsbehörden hat gesagt: Die Sicherheit ist belegt.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Das geht ja auch nicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Doch.

(Thomas Kaiser: Aber das haben Sie behauptet!)

Hermann von Lilienfeld-Toal: Ich meine, jedes Medikament bzw. jede Maßnahme – Insulin – ist unter Umständen mit einem erhöhten Risiko, dass Krebs entsteht, behaftet. So habe ich die Diskussion verstanden. Ich möchte gerne Ihren Kommentar hören.

(Zustimmung von Moderator Peter T. Sawicki)

Es geht darum, dass klinische Studien, in denen nachgewiesen wird, dass ein erhöhtes Krebsrisiko für die Verwendung dieses Insulins besteht, nicht existieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Das sehe ich anders.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Es ist eine Zusammenfassung der augenblicklichen Literatur. Die Studie, die Ihr Institut vorgelegt hat, ist – in Anführungsstrichen – „die einzige“. Es gibt schwerwiegende Argumente, weswegen die Daten nicht in diesem Sinne akzeptiert werden können. Das gebe ich jetzt wieder und höre mit Interesse Ihre Antwort.

Moderator Peter T. Sawicki: Es gibt tatsächlich Kritik an der Methodik dieser Studie – vor allen Dingen von zwei Arbeitsgruppen, zum einen von einer Arbeitsgruppe von Herrn Wegscheider. Diese Diskussion findet auf der Ebene der Europäischen Diabetesgesellschaft

bzw. auf der Ebene von „Diabetologia“ statt. Das wird dann in den nächsten Wochen oder Monaten publiziert werden. Ich weiß nicht genau, wann das der Fall sein wird.

Weiterhin findet sie auf der Ebene des „Lancet“ statt, wo tatsächlich Kritik an der Methodik, die wir verwendet haben, von uns widerlegt wird. Die Kritik ist nicht zutreffend.

(Hermann von Lilienfeld-Toal: Wird das noch oder ist das schon widerlegt?)

Nein, das ist noch nicht widerlegt bzw. noch nicht publiziert.

(Hermann von Lilienfeld-Toal: Okay!)

Aber ich kann jetzt schon sagen, dass diese Kritik in allen Punkten widerlegt ist.

Natürlich weisen die Daten Beschränkungen auf. Die Daten sind nicht optimal. Sie sind nicht zu diesem Zweck erhoben worden, sondern das sind Krankenkassenabrechnungsdaten, aus denen man einiges nicht schließen kann. Vor allen Dingen sind sie nicht randomisiert.

Das heißt, man hat die Patienten nicht zufällig, Frau Sickmüller, zwei Gruppen zugeordnet, sondern man hat momentan the best available evidence, Herr Thole. Das ist das Beste, was wir momentan zum Krebsrisiko unter Glargin haben. Wenn ich dem folgte, was Sie vorhin gesagt haben – dem folge ich nicht –, müsste man dieses Präparat aufgrund der best available evidence vom Markt nehmen. Das denke ich nicht.

Ich denke, dass die Daten tatsächlich einen dringenden Verdacht begründen. Man müsste dringend nachholen, was versäumt wurde, nämlich die Sicherheit dieses Medikamentes zu belegen. Das denke ich.

Entschuldigen Sie bitte, aber dabei sind die Äußerungen der Patientenvertreter in dieser Hinsicht sehr enttäuschend. Dass Sie sich jetzt auf uns als den Überbringer der schlechten Botschaft in Ihrer Kritik fokussieren, anstatt zu sagen, es ist eine Unverschämtheit, dass wir nach einer so langen Zeit immer noch nicht wissen, was dieses Medikament macht, und dass Sie sich nicht mehr an die Hersteller oder an die Fachgesellschaft wenden, die es nie gefordert, sondern immer nur hinter verschlossenen Türen diskutiert hat, finde ich als Patientenvertreter – das sage ich einmal vorsichtig – enttäuschend.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Ich habe hier nur die Literatur zitiert. Sie haben gemerkt: Das hat uns natürlich auch aufgewühlt.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, uns auch.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Wir haben die öffentliche Diskussion verfolgt und sind eben nach diesen Publikationen zu der Auffassung gekommen, dass diese Sichtweise nicht richtig ist. Wir lernen. Wenn Sie im „Lancet“ die Dinge widerlegen, ist das wichtig und interessant.

Die Daten reichen offensichtlich nicht aus, um die Präparate vom Markt zu nehmen. Also kann man sich wirklich die Zeit nehmen, um das in Ruhe anzusehen. Aber Sie müssen hinnehmen, dass die Veröffentlichungen im Augenblick so sind, dass anscheinend dieser Verdacht nicht mit Recht erhoben wird.

Moderator Peter T. Sawicki: Diese Meinung teile ich nicht. Es ist ein dringender Verdacht. Noch einmal: Nicht ausschließbar ist, dass es einen Faktor gibt, den wir nicht kennen und den die Ärzte ...

Hermann von Lilienfeld-Toal: Ich kann Ihnen den vielleicht nennen. Was ist mit Übergewicht?

Moderator Peter T. Sawicki: Ja.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Sie wissen: Je übergewichtiger jemand ist, desto mehr Insulin spritzt er. Also, wenn Sie eine Population mit steigenden Insulindosen betrachten, können Sie ganz sicher sein, dass diejenigen mit höheren Insulindosen ein höheres Gewicht haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist ja richtig, Herr von Lilienfeld-Toal. Aber das würde nur dann den Zusammenhang erklären, wenn Ärzte Patienten mit Übergewicht häufiger Glargin verschrieben haben.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Haben Sie denn dieselbe Kurve auch mit NPH-Insulin gemacht?

Moderator Peter T. Sawicki: Nein. Das haben Sie nicht verstanden, weil Sie mich unterbrochen haben. Es muss einen Faktor geben, den wir nicht kennen, der gleichzeitig mit einem höheren Risiko, eine Krebsdiagnose zu erhalten, assoziiert ist und mit einer Verordnung von Glargin.

Beim genauen und ganz tiefen Nachdenken fällt mir ein solcher Faktor nicht ein, warum Ärzte Patienten häufiger Glargin verordnen sollten, die ein höheres Krebsrisiko haben. Wir haben das nicht erfasst in unserer Kohortenstudie. Das würde es erklären. Wir haben unter Umständen nicht alle Faktoren erfasst. Durch die fehlende Randomisierung kann es eine solche Verzerrung geben. Aber ein solcher Faktor fällt mir nicht ein, im Gegenteil. Bei den Diabetologen ist immer wieder diskutiert worden, dass Glargin zu Krebs führen könne. Das Gegenteil könnte der Fall sein, dass manche vorsichtigen Ärzte sagen: Diese Patientin ist in einem Zustand nach Mammakarzinomoperation kurativ – dann lieber kein Glargin. – Das wäre vorstellbar. Aber umgekehrt fällt mir kein Faktor ein. – Herr von Lilienfeld-Toal.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Vielleicht kein Faktor, aber Daten. In dieser Studie von Ihnen hatten ja Patienten mit Glargin mehr orale Antidiabetika, sowohl Sulfonylharnstoffe als auch Metformin.

Moderator Peter T. Sawicki: Dafür haben wir korrigiert.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Auch Metformin. – Das spricht dafür, dass diese Gruppe im Vergleich zu den sonst untersuchten Patienten übergewichtiger ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Das glaube ich nicht. Außerdem: Wenn das der Faktor wäre mit einer Erhöhung des Anteils der oralen Antidiabetika ... Das haben wir erfasst und dafür ist ja korrigiert worden. Das kann es nicht erklären. Wir haben momentan keine Erklärung dafür.

Hermann von Lilienfeld-Toal: Vielleicht als Indikator. Sie haben damit einen Indikator, dass die Population, die Glargin bekam, ein höheres Körpergewicht hatte, weil Ärzte dazu neigen, diese Medikamente bei höherem Körpergewicht mehr einzusetzen als bei niedrigem Körpergewicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Aus den anderen Studien, in denen das erhoben wurde, zum Beispiel aus der schwedischen Studie, ergibt sich das nicht. Wir haben das Gewicht bei uns nicht erhoben. Die schwedische Studie, die auch eine Verbindung zwischen Glargin und dem Brustkrebsrisiko gezeigt hat, hat diesbezüglich keinen Einfluss gesehen. Aber wir sind dabei und werden das weiterhin anschauen. Es ist ein ernst zu nehmendes Problem.

Wir haben uns aber sehr schwer mit der Frage getan, ob und wie wir das publizieren. Ich denke, es ist gelungen, eine Panik zu vermeiden. Wir haben sehr vorsichtig agiert. Dass die Patienten aufgeschreckt sind, liegt in der Natur der Sache. Aber die Möglichkeit das nicht zu tun, wäre nur, die Daten zu verschweigen.

(Kopfschütteln von Steffen Wahler)

Das ist kein dem Thema adäquates Vorgehen. – Bitte schön, Herr von Stritzky.

Bernd von Stritzky: Ich habe eine Anmerkung und drei Fragen in diesem Kontext. Die Anmerkung ist: Ihre primäre Analyse zeigt, dass es unter NPH-Insulin mehr Krebs als unter Insulin Glargin gibt. Wenn Sie jetzt konsequent zu Ende denken, müssten Sie eigentlich fordern, dass NPH vom Markt genommen wird.

Moderator Peter T. Sawicki: Nein, das ist falsch. Herr Schinzel wird Ihnen erklären, warum das falsch ist.

Bernd von Stritzky: Sie kommen von Ihren Daten und zu Ihren Analysen aufgrund von Adjustierungen.

Moderator Peter T. Sawicki: Richtig.

Bernd von Stritzky: Ich habe in diesem Kontext die folgende Frage: Ist Ihnen die Guideline der guten Praxis der Sekundärdatenanalyse bekannt?

Moderator Peter T. Sawicki: Weitere Fragen?

Bernd von Stritzky: Die nächste Frage, die damit verbunden ist, lautet: Gab es für Ihre Analyse der AOK-Daten einen präspezifizierten Analyseplan?

Moderator Peter T. Sawicki: Ja.

Bernd von Stritzky: Wenn ja: Ist er publiziert, können Sie ihn nachreichen oder auf Ihre Homepage stellen?

Moderator Peter T. Sawicki: Nein.

Bernd von Stritzky: Ganz wichtig in diesem Kontext ist die Frage: Waren die Adjustierungen, die Sie angewendet haben, präspezifiziert?

Moderator Peter T. Sawicki: Ja.

Bernd von Stritzky: Teil dieser Guideline der guten Sekundärdatenanalyse ist auch, dass Sie die Daten und Ihren Analyseplan Dritten zur Verfügung stellen, damit das noch einmal nachgerechnet werden kann. Das fordert diese Guideline, die seit vielen Jahren bekannt und jetzt noch einmal aktualisiert worden ist, wie Sie sicherlich auch wissen.

(Zustimmung von Moderator Peter T. Sawicki)

Letzte Anmerkung bzw. auch noch eine Frage: Warum haben Sie Mitte 2005 mit Ihren Daten aufgehört? Warum nicht bis Mitte 2007? Wenn diese Fragestellung fraglich ist, wäre es nahe liegend gewesen, die Datenbasis, auf der man analysieren kann, noch zu vergrößern. War also auch das Aufhören Mitte 2005 präspezifiziert und, wenn ja, warum?

Moderator Peter T. Sawicki: Weil bis dahin die Daten zur Verfügung standen. Sie müssen von der AOK aufgearbeitet werden. Das haben wir 2006 gemacht. Danach wurden die Daten ausgewertet. Das war ein sehr komplizierter und schwieriger Prozess. Wir haben alle Daten verwendet, die wir bis zu diesem Zeitpunkt von der AOK erhalten haben. Es gibt keine Zurückverlegung.

Sagen wir es einmal so: Es sind keine Daten nicht berücksichtigt worden, die uns zur Verfügung gestellt wurden. Es dauerte eine Zeit lang, bis das WIdO alle Daten von allen Krankenkassen von allen Patienten in einer Art und Weise hatte, dass wir sie verwenden können. Das war im Jahr 2006 für 2005 der Fall. Das ist aber auch alles in der Arbeit

beschrieben. Aber es ist völlig richtig: Längere Nachbeobachtungen bzw. mehr Patienten sind wünschenswert; das ist richtig.

Bernd von Stritzky: Darf ich noch eine Frage stellen?

Moderator Peter T. Sawicki: Wenn Sie möchten. Wir haben ja Zeit.

Bernd von Stritzky: Wenn Sie schon aufgrund Ihrer Adjustierungen einen Verdacht hatten – wir reden über eine sehr relevante Fragestellung, ich verweise auf die Ausführungen von Herrn von Lilienfeld-Toal –, warum haben Sie dann nicht die Überwachungsbehörden von Ihrem Verdacht frühzeitiger informiert? Sie haben eben gesagt, die Analysen seien im Jahr 2006 gefahren worden. Sie haben Ihre Publikation im August 2008 bei „Diabetologia“ eingereicht. Warum haben Sie, wenn es Ihnen um die Patientensicherheit geht, die Überwachungsbehörden nicht früher von diesem Verdacht informiert?

Moderator Peter T. Sawicki: Zur Klarstellung: 2006 haben wir die Daten angefordert, die auf 2005 zurückgingen. 2007 haben wir sie ausgewertet. 2008 sind die Daten dann mit der Europäischen Diabetesgesellschaft besprochen worden. Wir haben auch frühzeitig, also vor der Publikation, mit den Überwachungsbehörden Kontakt aufgenommen. Sie können versichert sein, dass wir sowohl mit der europäischen als auch mit der nationalen Behörde vor der Publikation Kontakt aufgenommen haben.

Aber solche wissenschaftlichen Daten – vor allen Dingen, wenn sie nicht 100-prozentig sicher sind, weil sie nicht auf randomisierten kontrollierten Studien beruhen – gehören diskutiert und mit anderen Wissenschaftlern erörtert. Sie gehören auch, wie das jetzt passiert, kritisiert und widerlegt. Dann werden sie letztlich gegebenenfalls zu einer sicheren Aussage führen. Das ist so gelaufen, wie es die gute wissenschaftliche Praxis gebietet. – Waren das alle Fragen, Herr von Stritzky?

Bernd von Stritzky: Nur noch eine Anmerkung: Zumindest nach dem, was wir als Hersteller Sanofi-Aventis wissen, sind die Überwachungsbehörden, also in dem Fall in Deutschland das BfArM und europaweit die EMEA, nicht informiert worden. Denn sonst hätten auch diese Überwachungsbehörden ihrer Pflicht nachkommen müssen. BfArM würde die Arzneimittelkommission und den Hersteller informieren müssen. Egal, wo der point of entry ist, wird die Information immer verteilt. Dann hätten auch wir als Hersteller darauf reagieren können. Denn natürlich wären auch wir von unserer Seite aus diesem Verdacht dann früher nachgegangen, wenn daran etwas wäre.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist falsch. Wir haben vor der Publikation die Überwachungsbehörden informiert. Es gab auch mehrere Treffen mit den Überwachungsbehörden, bei denen wir die Daten präsentiert und diskutiert haben. Da ist aber ein offener Punkt: Mich verstimmt in diesem Zusammenhang ein bisschen, dass Sie damit nicht anders umgehen. Das ist eigentlich ein bisschen traurig, weil es hier nicht um

irgendetwas wie Behandlungszufriedenheit geht, sondern um eine äußerst wesentliche Fragestellung für die Patienten. Ich halte es für unverantwortlich, wie Sie mit der Sicherheit dieses Präparates umgegangen sind. So, das war hierzu der letzte Satz.

Vielen Dank. Ich wünsche Ihnen einen schönen Heimweg.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	A 2
A 1.2 Deutsche Diabetes Gesellschaft	A 7
A 1.3 Deutscher Diabetiker Bund e. V.	A 12
A 1.4 Novo Nordisk Pharma GmbH.....	A 18
A 1.5 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	A 39
A 1.6 Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	A 60
A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 66
A 2.1 Chantelau, Ernst, Prof. Dr. med.....	A 66
A 2.2 Jakobus, Jochen.....	A 70
A 2.3 Neuß, Ute.....	A 72

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Autoren:

Schnitzel, Stefan, Dr.

Schnorpfeil, Willi, Dr.

Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Friedrichstraße 148

10117 Berlin

Stellungnahme zum Vorbericht A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) nimmt zum Vorbericht A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ wie folgt Stellung:

1. Auftragsausgestaltung

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des „Behandlungsfeldes Diabetes mellitus Typ 1“ beauftragt. Die weitere Aufteilung dieses Auftrags in einzelne Bewertungsvorhaben in kurz- und langwirksame Insulintherapien führt zu einer Ausblendung relevanter Fallkonstellationen. Darüber hinaus gibt es Unterschiede bei der bei den jeweiligen Bewertungsverfahren angewandten Methodik, die eine abschließende Gesamtbewertung für das Behandlungsfeld „Diabetes mellitus Typ 1 nicht zulassen.

Die im vorliegenden Bewertungsverfahren erfolgte Betrachtung langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu einem auf Humaninsulin basierten Verzögerungsinsulin (NPH) führt ohne Einbindung weiterer Vergleichstherapien 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). Die Nichtberücksichtigung unterschiedlicher Insulin-Applikationsformen kann hier allgemein zu einer falschen Bewertung führen, da zu einen Unterschiede im Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen möglicherweise nicht erfasst werden können und andererseits auch Wirtschaftlichkeitsaspekte unberücksichtigt bleiben.

Daher müssten die in der Praxis angewendeten Behandlungskonzepte und Applikationsarten einbezogen werden.

2. Methodik

a. Segmentierung von Metaanalysen

Die vom IQWiG gewählte Methodik der Segmentierung von Metaanalysen nach Therapieschemata und Tageszeit der Injektion entspricht nicht dem wissenschaftlichen Standard. Denn dies führt zu einer erheblichen Reduktion der Power der einzelnen Tests und in der Folge zu einem Mangel an

Signifikanzen (vgl. Wegscheider, Stellungnahme zum IQWiG-Endbericht Typ 2¹). Bei der Analyse zu schwerwiegenden Hypoglykämien (S. 119ff.) z.B. wurden nicht alle im Vorbericht als relevant bewerteten Studien in die Metaanalyse eingeschlossen und somit die Analyse nur mit einer vergleichsweise kleinen Patientenzahl durchgeführt..

Ebenfalls vom IQWiG nicht angewendet wird die bei Zulassungsbehörden gängige Methodik der supportiven Evidenz, die bei nur teilweise vergleichbaren Studien bewertbare Informationen liefert.

Die Vorteile der langwirksamen Insulinanaloga werden somit systematisch ausgeschlossen.

b. Verschiebung der Signifikanzgrenzen

Auch in diesem Bewertungsverfahren postuliert das IQWiG ein mögliches Verzerrungspotential bei der Dokumentation der nicht schweren Hypoglykämien durch Nicht-Verblindung der Studien. Die bereits im Endbericht der lang wirksamen Insulinanaloga bei Typ 2 Diabetes gewählte Methodik der Absenkung der Odds ratios wird im Vorbericht für Typ 1 Diabetes ebenfalls in Aussicht gestellt. Auch wenn vorliegend diese Methode mangels statistisch signifikanter Ergebnisse letztlich keine Anwendung fand, ist darauf hinzuweisen, dass eine Verschiebung der Signifikanzgrenzen von 1 auf 0,75 nach der von Wood² beschriebenen Methode bei objektiv gemessenen Blutzuckerwerten keine Anwendung finden darf.

Im Übrigen betont die Arbeit von Wood et al selbst ausdrücklich die Heterogenität in den gefundenen Effekten und kann daher eine Anwendung dieser Methodik durch das IQWiG grundsätzlich nicht rechtfertigen.

c. Definition der in Deutschland üblichen Therapieschemata

Ein Großteil der in den Vorbericht eingeschlossenen Studien wird als „nur eingeschränkt übertragbar“ eingestuft, da nach Ansicht des IQWiG die Einmalgabe eines NPH-Insulins nicht der deutschen Versorgungswirklichkeit entspricht. Eine Insulintherapie ist immer eine Anpassung an die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten und auch die Daten aus der DPV-Wiss-Datenbank zeigen, dass bei den über 40 Jährigen die Einmalgabe bei 40% der Patienten angewandt wird. Eine Abwertung der Studienergebnisse aufgrund der Therapieschemata ist deshalb nicht gerechtfertigt.

d. Kombiniertes Endpunkt von HbA1c Absenkung und bestätigten Hypoglykämien

¹ Abrufbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Stellungnahme_Wegscheider_Abschlussbericht_IQWiG_Langwirksame_Insulinanaloga_Wegscheider_DDg.pdf

² Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ 2008; 336(7644): 601-605.

Bereits im Endbericht lang wirksame Insulinanaloge Typ 2 wurde der kombinierte Endpunkt aus HbA1c-Absenkung und bestätigten Hypoglykämien als relevant für die Bewertung eines Zusatznutzens von Diabetespräparaten anerkannt. Unverständlicherweise werden diese Daten im Typ 1 Vorbericht nicht untersucht.

Auch wenn diese Analysen von den Herstellern im Rahmen der Stellungnahme zum Vorbericht nachgeliefert werden können, führt dies in der Konsequenz dazu, dass eine Kommentierung der durch das IQWiG gezogenen Schlussfolgerungen für die Hersteller nicht mehr möglich ist.

3. Einschlusskriterien

a. Studien

Bei dem vorliegenden Bewertungsvorhaben ist erneut zu monieren, dass lediglich Studien der Evidenzklasse 1b herangezogen wurden. Als Grund hierfür wird ausgeführt, dass randomisierte klinische Studien (RCTs) möglich und praktisch durchführbar sind. Dies widerspricht jedoch dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin, wonach nicht die „gegenwärtig beste“ Evidenz, sondern die für die jeweilige Fragestellung bestverfügbare Evidenz heranzuziehen ist³.

Mit der Beschränkung ausschließlich auf Studien höchster Evidenz blendet das IQWiG weitere wissenschaftliche Erkenntnisse aus, was in der Konsequenz dazu führt, dass bestimmte Fragestellungen nicht beantwortet werden. Dieses Vorgehen widerspricht nicht nur den vom Gesetzgeber vorgegebenen methodischen Standard, sondern verfehlt den Zweck der Nutzenbewertung, der darin besteht, den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als Grundlage für eine Entscheidung des G-BA umfassend zu evaluieren. Eine Arzneimittelbewertung soll den Nutzen eines Medikamentes im Versorgungsalltag abbilden. RCTs sind aber hierfür aufgrund ihres Charakters und Designs nur bedingt geeignet, so dass aus diesem Grund auch Studien niedrigerer Evidenz in die Bewertung einzubeziehen sind.

Dass in internationale Bewertungsverfahren auch andere Studientypen einfließen, zeigen die aktuell veröffentlichten systematischen Übersichten von Singh 2009⁴ und Monami 2009⁵, die sowohl Studien mit kürzerer Laufzeit als auch Studien mit anderem pharmazeutischen Formulierungen mit einbezogen haben.

b. Studiendauer

Das IQWiG bezieht in die Bewertung nur klinische Studien mit einer Mindestdauer 24 Wochen ein. Dies ist jedoch nicht gerechtfertigt, da es keine Belege dafür gibt, dass Studien mit längerer Dauer

³ David Sackett, „Evidence based medicine: what it is and what it isn't“, BMJ 1996;312:71-72

⁴ Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180(4): 385-397.

⁵ Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009; 11(4): 372-378.

für die Zielgrößen HbA1c, Hypoglykämierate und Lebensqualität aussagekräftiger sind als Studien mit einer kürzeren Dauer.

Die generelle Forderung nach Studien mit einer Laufzeit von 24 Wochen ist auch besonders vor dem Hintergrund kritisch zu hinterfragen, dass Diabetes mellitus Typ 1 in höherem Maße Kinder und Jugendliche betrifft. Klinische Studien für diese Personengruppe unterliegen aus ethischen Gründen besonderen regulatorischen Anforderungen, und sind daher nicht für jede Fragestellung, nicht in jedem Studiendesign und nicht für beliebig lange Zeiträume zulässig. Insbesondere darf neben minimalem Risiko und minimalen Belastungen und Unannehmlichkeiten die klinische Prüfung an Erwachsenen nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden und auf Minderjährige übertragbaren Prüfergebnisse erwarten lassen, vgl. § 40 Absatz 4 Nr. 2 AMG.

Vielmehr müsste – internationalem Standard folgend – die Mindeststudiendauer für jede Zielgröße getrennt festgelegt werden.

4. Fazit

Bei der Bewertung der langwirksamen Insulinaloga bei Typ 1 Diabetes findet sich eine Fülle ergebnisrelevanter inhaltlicher Mängel. Es besteht daher erheblicher Bedarf der Überarbeitung der Methodik und konsekutiv auch der Inhalte. Die in den Studien gezeigten Zusatznutzen der langwirksamen Insulinaloga sollten im IQWiG-Endbericht eine entsprechende Würdigung finden.

Berlin, den 06.08.2009



Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Dr. Willi Schnorpfeil

Stefan Schinzel

A 1.2 Deutsche Diabetes Gesellschaft

Autoren:

Fritsche, Andreas, Prof. Dr. med.

Klein, Harald, Prof. Dr. med.

Knerr, Ina, PD Dr.

Matthaei, Stephan, Prof. Dr. med.

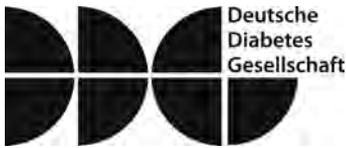
Adresse:

Deutsche Diabetes Gesellschaft

Geschäftsstelle

Bürkle-de-la-Camp Platz 1

44789 Bochum



Stellungnahme von diabetesDE und der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“
Auftrag A05-01 Version 1.0 Stand: 02.07.2009

Generelle Anmerkung:

- 1.) Die Stellungnahme muss in einem sehr kurzen Zeitraum von 3 Wochen erstellt werden, der in keinem Verhältnis zum Umfang des Vorberichtes steht (316 Seiten), der seit 2005 erstellt wird. Dieses Vorgehen schließt eine vollständige wissenschaftliche Bearbeitung durch andere Parteien aus. Die im Folgenden aufgeführte Kritik kann nur auf wesentliche Punkte eingehen und kann deshalb nicht vollständig sein. Insbesondere zu kritisieren ist die Taktik des IQWiG, die Studien meist mit dem Firmencode im Text zu erwähnen. Eine wissenschaftlich übliche Zitierweise erfolgt nicht. So wird es dem Leser unnötig erschwert, den „Vorbericht“ des IQWiG suffizient zu beurteilen, weil meist nicht erkenntlich ist, auf welche Studien/Publikationen sich der Text bezieht.
- 2.) Das Verfahren und die Vorgehensweise des IQWiG bei der Auswahl der Studien und den Analyseverfahren verfälscht die Ergebnisse unzulässig und wird deshalb ausdrücklich abgelehnt.
- 3.) Allgemein ist anzumerken, dass in anderen Ländern ähnliche Berichte von wissenschaftlichen Institutionen zu anderen Bewertungen von Analoginsulinen kommen (NICE (1), ADA (2)). Diese Berichte sollten zur Kenntnis genommen werden.
- 4.) Die Autoren dieser Stellungnahme widersprechen ausdrücklich der Einschätzung des IQWiG vom fehlenden Vorteil der langwirkenden Analoginsuline (Insulin Glargine und Insulin Detemir) gegenüber NPH-Insulin bei Typ 1 Diabetespatienten. Insbesondere die geringere Hypoglykämierate macht diese Insuline sicherer in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1.

Kritikpunkte im Einzelnen

1.) Bewertung von Hypoglykämiehäufigkeit

Das IQWiG schließt die Betrachtung von nicht schwerwiegenden Hypoglykämien aus mit der Begründung, diese seien nur mit der Komponente einer „objektiven Fremdbeurteilung ergebnissicher“. Diese Aussage missachtet den Patienten. Auch ein nicht in der Bewusstlosigkeit endende Hypoglykämie ist ein schwerwiegendes negatives Ereignis für den Patienten und beeinträchtigt ihn schwer.

Es sind ferner noch die folgenden Forschungsergebnisse zu beachten:

- Die Zahl der Hypoglykämien unter einer bestimmten Therapie sind ein Hauptfaktor für die Lebensqualität und Lebenserwartung von Diabetespatienten (3).
- Bereits eine einzige schwere Hypoglykämie kann zum Tode führen (4).
- Ein Haupt-Risikofaktor für schwere Hypoglykämien ist die Häufigkeit von leichten Hypoglykämien (3,4). Je weniger leichte Hypoglykämien, desto besser die Hypoglykämiewahrnehmung, desto höher die Wahrscheinlichkeit, eine Hypoglykämie rechtzeitig zu bemerken und Gegenmaßnahmen durchführen zu können. Häufige leichte Hypoglykämien

dagegen sind ein Risikofaktor für Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und schwere Hypoglykämien (5).

Die Beschränkung auf die „Rate schwerer Hypoglykämien“ als besonders wichtiges Kriterium durch das IQWiG beinhaltet, dass die sogenannten leichten Hypoglykämien als weniger wichtig erachtet werden. Leichte Hypoglykämien führen außerdem zu einer starken Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Leistungsfähigkeit (relevant zum Beispiel am Arbeitsplatz) sowie der Lebensqualität von Typ 1 Diabetespatienten und stellen damit ein wichtiges Kriterium dar.

2.) Verfahrensbedingte Verfälschungsquellen

Das IQWiG wendet in diesem Vorbericht, wie auch schon im Bericht „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“, methodische Vorgehensweisen an, die ergebnisrelevant und nicht begründet sind. Hierzu zählt die Segmentierung. Es erfolgt eine Segmentierung der Metaanalysen nach Therapieschemata (insbesondere Zeitpunkt und Frequenz der Gabe des Verzögerungsinsulins). Die Bewertung erfolgte ferner getrennt für Erwachsene bzw. Kinder und Jugendliche. Studien unter 24 Wochen Dauer werden ausgeschlossen. Ferner werden Typ 1 und Typ 2 Diabetespatienten getrennt untersucht, wobei dies beispielsweise hinsichtlich des entscheidenden potentiellen Schadens „Hypoglykämie“ nicht begründet ist. Zusammengefasst reduziert die vorgenommene Segmentierung die statistische Power in nicht akzeptabler Weise.

Es wird hierzu auf die beiliegende Stellungnahme von Herrn Professor Dr. Karl Wegscheider verwiesen ((6) Stellungnahme zum Bericht des IQWiG und der Beschlussvorlage des GA zum Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2), die auch auf den Vorbericht „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ zutrifft.

Selbst bei wohlwollender Betrachtung der Vorgehensweise des IQWiG erhält man den Eindruck, dass hier das statistische Vorgehen so ausgewählt wird, dass im Ergebnis kein Vorteil der langwirksamen Analoginsulinen herauskommen kann.

3.) Lebensqualität

Die Häufigkeit der Insulininjektion ist ein wesentliches Kriterium für den betroffenen Patienten. Mit NPH Insulin (6-8 Stunden Wirkdauer bzw. länger je nach Dosis) muss der Patient mit Typ 1 Diabetes 2 bis 4 mal basales Insulin spritzen. Mit Glargine ist eine einmalige Injektion möglich, bei Detemir erfolgt die Injektion zumeist 2 mal täglich. Bei einer beispielhaften Diabetesdauer von 40 mal 365 Tagen Jahren ergeben sich für NPH 43.800 Injektionen, für Levemir 29.200 Injektionen und für Glargine 14.600 Injektionen, zusätzlich muß noch der Prandialbedarf gespritzt werden. Dieser evidente Vorteil für die Analoginsuline wird mit keinem Wort im Vorbericht erwähnt.

Weiterhin ist mit Glargine eine Injektion am Morgen, am Mittag oder am Abend möglich (7). Dies ist z.B. für Schichtarbeiter wichtig. Die spätabendliche Gabe eines NPH-Insulins kann gerade auch bei Schulkindern problematisch werden.

4.) Gleichzeitige Betrachtung von Hypoglykämie und HbA1c-Absenkung

Hypoglykämien und der HbA1c-Wert stehen in einem engen Zusammenhang. Ein niedriger HbA1c-Wert ist mit einer erhöhten Rate von Hypoglykämien assoziiert (3,5,8,9). 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 (8), 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 IQWiG führt eine solche Betrachtung anhand von der Tabelle ab Seite 135 mit einer nicht klar nachvollziehbaren „Plus“ oder „Minus“ Bewertung durch. Dieses Vorgehen ist wissenschaftlich nicht haltbar. Es sei hier auf die Metaanalyse von Mullins et al. verwiesen, bei der der HbA1c-Wert als Covariate in eine Metaregressionsanalyse für Hypoglykämiehäufigkeit NPH- versus Glargine Insulin einbezogen wird (9).

5.) Umgang mit Übersichtsarbeiten und früheren Metaanalysen zu diesem Thema

Das IQWiG führt in seiner Suchstrategie auch die Suche nach Übersichtsarbeiten und früheren Metaanalysen an. Allerdings werden diese Arbeiten nur verwendet, um möglicherweise noch nicht entdeckte relevante RCTs zu identifizieren. Es wird offensichtlich darauf verzichtet, sich mit den Schlussfolgerungen, der Expertenmeinung und der inhaltlichen Diskussion auseinanderzusetzen. Hier sei insbesondere die Studie von Mullins et al. (9), die eine qualitativ hochwertige Metaanalyse zum Vergleich NPH-Insulin und Insulin Glargine durchführt, ebenso wie die Studie von Tschritter et al. (10) (letztere zum Vergleich NPH-Insulin und Insulin Detemir) genannt. Die Studie von Mullins et al. wird mit der völlig unakzeptierbaren Begründung ausgeschlossen, dass *„der Pool der in dieser Publikation eingeschlossenen Studien nicht dem der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht. Es wurden insbesondere verschiedene Therapieschemata in einer Analyse zusammengefasst sowie Studien mit kürzerer Studiendauer als im vorliegenden Bericht eingeschlossen. Eine differenzierte Aussage im Sinne dieses Berichts ist aus dieser IPD-Analyse daher nicht ableitbar.“* Hier wird deutlich, dass das IQWiG mit international unüblichen Vorgehensweisen und Anforderungen negative Bewertungen geradezu vorprogrammiert. (siehe Punkt 2: Verfahrensbedingte Verfälschungsquellen). Der Ausschluss der o.g. Metaanalyse ist aus unserer Sicht unakzeptabel.

Andere international akzeptierte wissenschaftliche Institutionen, wie z.B. das NICE-Institut aus England, sind bei ihren Nutzenbewertungen langwirksamer Insulinanaloge bei Typ 1 Diabetes zu anderen Ergebnissen wie das IQWiG gekommen (1). Ebenso sieht auch die amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) Vorteile in der Anwendung von langwirksamen Analoginsulinen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (2).

6.) Endpunkte: Werden die zur Verfügung stehenden Daten, die Ziele und die Auswahlkriterien aufeinander abgestimmt?

Das IQWiG bezieht sich unter anderem auf „patientenrelevanten Nutzen“, es wird beklagt, dass über Endpunkte wie Gesamtmortalität oder diabetesspezifische Folgeerkrankungen (z.B. Retinopathie) keine ausreichenden Studien und Daten vorliegen! Zur Retinopathie liegt eine randomisierte 5 Jahresstudie bei Typ 2 Diabetikern vor, die keinen Unterschied zwischen NPH-Insulin und Glargine bezüglich einer Verschlechterung einer diabetische Retinopathie zeigt (11). Diese Studie sollte berücksichtigt werden.

Insbesondere ist aber unbegreiflich, dass eine Studie, die vom Leiter des IQWiG selbst durchgeführt wurde, und deren Ergebnisse schon weit länger als ein Jahr vorliegen, nicht berücksichtigt wurde (12). Diese Studie zeigt eine geringere Krankenhaustagehäufigkeit für Patienten mit Glargine und eine geringere Mortalität für Patienten mit Lantusbehandlung verglichen mit Patienten mit Humaninsulinbehandlung. Leider kann aus der Studie nicht entnommen werden, ob es sich um Typ 1 oder Typ 2 Diabetespatienten handelt. Ferner liegt in dieser Studie die Krebsrate unter Lantustherapie unadjustiert niedriger als die Krebsrate unter Humaninsulintherapie. Adjustiert für die Insulindosis liegt die Krebsrate unter Lantustherapie höher. Das Vorgehen bei der Adjustierung für die Insulindosis ist jedoch wissenschaftlich nicht nachvollziehbar, ferner fehlt sowohl eine Adjustierung auf das Körpergewicht als auch auf die Diabetesdauer. Eine wissenschaftliche Analyse, ob die adjustierten Ergebnisse korrekt sind, ist deshalb nicht möglich (näheres hierzu siehe Stellungnahme der DDG / DiabetesDE und ein Kommentar in der Fachzeitschrift Lancet (13,14).

Für den Vorstand und den Pharmakotherapie-Ausschuss der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE

Prof. Dr. med. Stephan Matthaei
Vize-Präsident der DDG
Diabetes-Zentrum Quakenbrück
Danziger Str. 10
D-49610 Quakenbrück
Tel.: 05431 15 2830
Fax: 05431 15 2833
E-mail: S.Matthaei@ckq-gmbh.de

Prof. Dr. Andreas Fritsche
Medizinische Klinik und
Poliklinik
Abt. Innere Medizin IV
Med. Klinik u. Poliklinik, Abt.
IV,
Otfried-Müller-Str. 10,
D-72076 Tübingen
Tel. 07071/29-83670
E-Mail:
andreas.fritsche@med.uni-
tuebingen.de

Univ.-Prof. Dr. Harald Klein
Vorsitzender des
Pharmakotherapieausschusses
Univ.-Klinikum Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Tel.: 02 34/302 - 64 00
Fax: 02 34/302 - 64 03
E-Mail:
harald.klein@ruhr-uni-
bochum.de

PD Dr. med. Ina Knerr
Kinder- und Jugendklinik
Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-
Nürnberg
Loschgestr. 15
91054 Erlangen
Tel: 09131 / 853-3118
Fax: 09131 / 853-3113
ina.knerr@uk-erlangen.de

Literatur

- (1) <http://www.nice.org.uk> PDF: Technology Appraisal No. 53: Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine.
- (2) Standards of Medical Care in Diabetes—2009, Diabetes care 2009 32:S13-S61
- (3) Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. Diabetes Metab Res Rev. 2004 Nov-Dec;20 Suppl 2:S32-42. Review.
- (4) 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 May 1;134(9 Pt 1):729-36.
- (5) Mookan M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P, Gerich J. Hypoglycemia unawareness in IDDM. Diabetes Care. 1994 Dec;17(12):1397-403.
- (6) http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Stellungnahme_Wegscheider_Abschlussbericht_IQWiG_Langwirksame_Insulinanalog_a_Wegscheider_DDg.pdf
- (7) Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L; HOE901/4007 Study Group. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003 Jun;26(6):1738-44.
- (8) 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
- (9) Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2007 Aug;29(8):1607-19.
- (10) Tschritter O, Fritsche A, Gallwitz B, Haering H-U. Langwirkende Insulinanaloga in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Eine Zusammenfassung der klinischen Studien und Metaanalysen. Diabetes und Stoffwechsel 2005, 14:375-82. Review
- (11) Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé J-P, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. Diabetologia 2009, epub Jun 03
- (12) Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia epub 2009 Jun 30.
- (13) http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Studien_Auswertung_Lantus_Krebsfinal.pdf
- (14) Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. Lancet. 2009 Jul 17.

A 1.3 Deutscher Diabetiker Bund e. V.

Autoren:

von Lilienfeld-Toal, Herrmann, Prof. Dr. med.

Adresse:

Prof. Dr. med. Herrmann von Lilienfeld-Toal
Wilhelm-Schöffer-Straße 53
63571 Gelnhausen

Deutscher Diabetiker Bund - Goethestraße 27 - 34119 Kassel

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter Sawicki
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Ihr Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Hermann von
Lilienfeld-Toal
Vorsitzender des
wissenschaftlichen Beirats des
DDB
Tel.: 06051/14546
Handy: 0171 2051120
E-Mail: [vonlilienfeld
@diabetikerbund.de](mailto:vonlilienfeld@diabetikerbund.de)

Kassel, 06.08.2009

**Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes
e. V. zum Vorbericht „zu der Nutzenbewertung langwirksame Insulinanaloge
bei Diabetes mellitus Typ 1“
Auftrag des IQWiG Nr. A05-01**

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

Mit großem Interesse haben wir den Vorbericht zu der Nutzenbewertung
langwirksame Insulinanaloge bei Diabetes mellitus Typ1, Auftrag Nr. A05-01
gelesen.

Wir nehmen hierzu wir folgt Stellung:

1.Vorbemerkungen

Wieder, wie auch in anderen Bewertungen des IQWiG, wird ein Fehlen des Nutzens
festgestellt. Um zu diesem Urteil zu kommen, werden eine Reihe von Befunden aus
Studien nicht in der Bewertung eingeschlossen, die durchaus positive Effekte der
langwirksamen Insulinanaloge nachweisen.

Ganz besonders fragwürdig erscheint uns – wie Anderen – das Kriterium der Länge
der Studie. Prospektiv randomisierte Studien, die über einen kürzeren Zeitraum als
dem vom IQWiG festgelegten (nämlich 24 Wochen) einen Effekt der
unterschiedlichen Insuline untersuchen. Sie sollten ebenfalls mit berücksichtigt
werden. Eine wahre Begründung, warum dies nicht geschieht, fehlt. Auch die Länge
24 Wochen ist willkürlich. Warum nicht erst Studien über 1 Jahr oder 2 oder 3 Jahre
anerkennen? Dann wäre unter Umständen die Situation noch klarer: Es gibt nur so
wenig Studien, dass die Aussage: Es gibt keinen Hinweis auf einen Nutzen,
offensichtlich keine Basis hat. Das würde auch dem entferntesten Betrachter dieses

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler
Stellv. Bundesvorsitzende: Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal - Kai Woltering
Bundesschatzmeisterin: Edda Stellmach · Bundesjugendreferent: Kai Woltering (kommissarisch)
Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71
E-Mail: info@diabetikerbund.de · Internet: www.diabetikerbund.de
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

1

Vorganges klar machen, dass durch Festlegung der zeitlichen Begrenzung ein Fehler für die Beurteilbarkeit erzeugt wird.

Zu den Kriterien, eine Studie abzulehnen, gehört bei Ihnen auch, dass in einer Studie eine Präparation eines Medikamentes gewählt wird, die in Deutschland nicht zugelassen ist.

Wir halten diese Begründung, Studien aus der Nutzenbewertung auszuschließen, für falsch. Für die Erkenntnis, ob ein Medikament Nutzen hat oder nicht, ist es unerheblich, ob die Zulassung in der Form in Deutschland existiert. Natürlich ist es nachvollziehbar, dass der Gemeinsame Bundesausschuss danach fragt, da seine Entscheidung sich allein auf zugelassene Medikamente beziehen kann. Für die Erkenntnis eines Nutzens aber – einmal abgesehen, dass sich Zulassungen ändern – ist es unerheblich, in welcher Form das Medikament angewendet wird. Im Gegenteil, vielleicht ergibt sich aus den Untersuchungen des IQWiG sogar die Möglichkeit, die Zulassung einer weiteren Formulierung zu veranlassen. Es ist die Realität, die zählt, und nicht ein eingeschränktes Betrachten nach bürokratischen Regeln. Schließlich folgt die Krankheit auch keinen bürokratischen Regeln.

2. Wiederholung

Zu 4.1.4 möchten wir Sie noch einmal an unsere Bewertung erinnern:

Es gehört zu dem erstaunlichen Phänomen, dass das IQWiG an einer in sich unlogischen Formulierung festhält. Diese hält das IQWiG fest, obwohl wir seit langem daraufhin weisen, dass die Gedankenfolge, dass nämlich die Fragestellung in prospektiv randomisierten Studien untersucht werden kann, und deswegen nur derartige Studien in die Bewertung eingeschlossen würden, falsch ist. Auch wenn man die Fragestellung in prospektiv randomisierten Studien untersuchen kann, könnte es erforderlich werden, andere Studien mit hinzuzuziehen. In der Tat wird es nach EBM erforderlich, wenn – wie es beim IQWiG in diabetologischen Fragen praktisch regelhaft geschieht – aus den RCTs keine Antwort abgeleitet werden kann.

3.) Anmerkungen im Einzelnen:

Es gibt in dem Vorbericht unserer Meinung nach verwirrende Darstellungen der Ergebnisse mit der Folge, dass der Nutzen der Präparate falsch dargestellt wird. Als Beispiel soll die Diskussion der Hypoglykämien dienen:

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler
Stellv. Bundesvorsitzende: Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal - Kai Woltering
Bundesschatzmeisterin: Edda Stellmach · Bundesjugendreferent: Kai Woltering (kommissarisch)
Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71
E-Mail: info@diabetikerbund.de · Internet: www.diabetikerbund.de
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

2

a. Zur Frage der verminderten Häufigkeit von Hypoglykämien unter Glargin:

Um den unserer Meinung nach suggestiven Charakter der Datendarstellung der Daten im Sinne eines Nicht-Nachweises zu demonstrieren, möchten wir auf die auf den Seiten 128 und 129 durchgeführte Präsentation der Untersuchung von schweren nächtlichen Hypoglykämien im Detail eingehen. Sie präsentieren Daten in der Abb. 16 Seite 129 von nur zwei Studien (3001,3004) der vorangegangenen Tabelle, aus der Sie sich nur die Zahl der betroffenen Patienten herausnehmen. Die Zahl über die Ereignisse lassen Sie unter den Tisch fallen, als gäbe es das Problem gar nicht. Dieses hätte nämlich eine Signifikanz in Ihrem Berechnungsverfahren ergeben. Die von einer dritten Studie (4010) bereits in der Publikation berechnete Inzidenz von Hypoglykämien auf Patientenjahre wird erwähnt, bleibt aber einfach unkommentiert und unberücksichtigt. So kommen Sie – fälschlicherweise – zu dem Schluss, es gäbe keinen Beleg für eine Verminderung der Häufigkeit von Hypoglykämien. Das Gegenteil ist in den von Ihnen präsentierten Daten der Fall. Der letzte Satz auf Seite 135 ist falsch: Entgegen dem dort festgestellten Fehlen eines Beleges liegen die Ergebnisse von zwei Studien vor, die weniger nächtliche Hypoglykämien nachweisen. Das erfüllt sogar die in Ihrem Methodenpapier geforderte Definition von Beleg.

b. Zur Frage der Hypoglykämie Häufigkeit unter Detemir:

Ähnlich verdeckt erscheint das zur Vermeidung von nächtlichen Hypoglykämien günstige Ergebnis des Vergleichs Detemir mit NPH: Studie 1595. Diese Studie weist sehr viele Patienten auf und ist über 2 Jahre gelaufen, also eine relativ substantielle Untersuchung. Sie gestehen den Ergebnissen zu, dass Detemir zwar signifikant die Inzidenz der Hypoglykämien senkt (S.133) , aber trotzdem heißt es auf Seite 137 in der Bewertung nur: Es liegt ein Hinweis, und kein Beleg vor.

Ähnlich unzulässig ist die Zusammenfassung der Bewertung von nicht schweren Hypoglykämien auf den Seiten 152 und 153.

Wir von Seiten des Deutschen Diabetiker Bundes halten es für unerträglich, dass Sie die Daten so präsentieren, dass ein gutwilliges, aber mit den Feinheiten Ihres Vorgehens nicht vertrautes Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses kaum in der Lage sein dürfte, diese Umdrehung der Ergebnisse zu durchschauen.

Wir fordern Sie auf, die Unsicherheit und Subjektivität, die in Ihrer Betrachtungsweise liegt, auch zu benennen, und dem Gemeinsamen Bundesausschuss damit eine substantielle Entscheidung über diese Präparate zu ermöglichen.

c. Behandlungszufriedenheit

In der Behandlungszufriedenheit wird in Studien für beide Präparate ein signifikanter Unterschied zugunsten der Analoga gefunden. Sie führen weitere statistische Analysen durch, insbesondere Metaanalysen (mit zwei Studien, das geht unserer Meinung nach gar nicht), die eine statistischen Aufweichung der Ergebnisse nach sich ziehen. Wir halten dieses Verfahren für unzulässig.

Sie dürfen auch ruhig Ihren eigenen Menschenverstand benutzen. Jedem, der sich in der Diabetes Therapie auskennt, ist es auch ohne Studien vorstellbar, dass ein Injektionsregime von Verzögerungsinsulin mit fester Uhrzeit und weniger Injektionen, wie es für die Analoga sinnvoll ist, einfacher und damit positiv für die Behandlungszufriedenheit ist, als ein Regime, in dem man das Wirkprofil des Verzögerungsinsulins berücksichtigen und mehrfach spritzen muss.

d. Karzinomförderung durch Glargin, ein statistischer Artefakt.

Zum Problem Karzinomentstehung unter Glargin, das im Vorbericht auf Seite 281 thematisiert wird, möchten wir Ihnen von Seiten des Deutschen Diabetiker Bundes Folgendes zu bedenken geben:

Es sind inzwischen von Seiten der EMEA, der FDA, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), sowie in den Zeitschriften Lancet (Pocock, Smeeth, Lancet Jul 17, 2009 epub ahaed print) und Diabetes Technology and Therapeutics (Garg et al., vol 11, Nr. 8, 2009, 473) wissenschaftliche Analysen der von Ihnen zitierten Registerstudien vorgelegt, die völlig übereinstimmend zu dem Ergebnis kommen, dass es keinen Hinweis auf eine erhöhte Krebs-Inzidenz unter Glargin gibt. Insbesondere die aus Ihrem Hause stammende Studie soll statistische Fehler aufweisen, die zu den von Ihnen als Beleg vorgestellten Zahlen führen.

Die erste öffentliche (auf Ihrer Internet Seite) Auseinandersetzung Ihres Hauses mit Kritikern, in diesem Falle mit Prof. Ehninger, Präsident der DGHO, erscheint nicht hilfreich, da von Ihrer Seite nicht auf den eigentlichen Inhalt der Kritik, dass nämlich von Ihnen falsche statistische Verfahren angewendet seien, eingegangen wurde.

Wir von Seiten des Deutschen Diabetiker Bundes würden es außerordentlich begrüßen, wenn Sie diesen Punkt klären würden. Es wäre sehr hilfreich, wenn Sie entweder belegen würden, dass die praktisch von der gesamte Fachwelt vorgebrachte Kritik an Ihrer Auffassung falsch ist, oder aber sich zu dem wissenschaftlich ehrenvollen Schritt durchringen würden, den Fehler in Ihren Berechnungen anzuerkennen. Für viele Diabetiker wäre es hierbei natürlich eine Erleichterung, wenn von Seiten des IQWiG mit gleicher medialer Macht die Richtigstellung Ihres Irrtums vorgenommen würde, wie Sie Ihren Irrtum verbreitet haben. Die Diabetiker würden dann in Print und Fernsehen mit Erleichterung hören, was bis jetzt nur in Fachkreisen wahrzunehmen ist, dass die Einschätzung der Krebsförderung durch Gliargin ein Irrtum ist.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal
Vorsitzender des
Wissenschaftlichen Beirates des DDB

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler
Stellv. Bundesvorsitzende: Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal - Kai Woltering
Bundesschatzmeisterin: Edda Stellmach · Bundesjugendreferent: Kai Woltering (kommissarisch)
Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71
E-Mail: info@diabetikerbund.de · Internet: www.diabetikerbund.de
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

5

A 1.4 Novo Nordisk Pharma GmbH

Autoren:

Grundner, Martin, Dr. med.

Koenen, Christoph, Dr. med.

Mathey, Elke

Adresse:

Dr. med. Martin Grundner

Novo Nordisk Pharma GmbH

Brucknerstraße 1

55127 Mainz



Stellungnahme zum Vorbericht

„A05-01 Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“

Name/Anschrift des Herstellers:

**Novo Nordisk Pharma GmbH
Brucknerstraße 1
55127 Mainz**

Einleitende Bemerkungen

Mit dem am 07.07.2009 veröffentlichten Vorbericht zur Nutzenbewertung der lang wirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Typ 1 Diabetes schreitet das IQWiG in der Bewertung der lang wirksamen Insulinanaloga fort. Im Vergleich zu der Bewertung der Typ 2 Indikation vom 19.03.2009 fallen einige Unterschiede und Ungereimtheiten auf, die im Folgenden dargestellt werden. Zugleich werden methodisch kritische Vorgehensweisen wiederholt, die in der Fachwelt nicht anerkannt sind. Daher schlagen wir vor, den Ergebnissen dieser Vorgehensweise die Resultate gegenüber zu stellen, die sich aus einer anerkannten und etablierten Analyse ergeben würden.

Die Analysen und Schlussfolgerungen des Vorberichtes entsprechen nicht der Datenlage der vorliegenden Studien. Weder wird der Zusatznutzen von Levemir adäquat gewürdigt noch ist die gewählte methodische Vorgehensweise in sich plausibel. Beispielsweise fehlt eine Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten. Der vorhandene Zusatznutzen der lang wirksamen Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes z.B. in der Verminderung der Anzahl leichter und schwerer Hypoglykämien wird durch diese Vorgehensweise weitgehend ausgeschlossen oder schlicht nicht dargestellt.

Im Folgenden werden wir unsere Kritik an den Einzelpunkten herausarbeiten, so dass bei der Beachtung dieser Kritikpunkte im zu erwartenden Endbericht des IQWiG der Zusatznutzen von Insulindetemir bei der Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus zweifellos aufgezeigt werden kann.

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	2
<i>1. Anmerkungen zum Vorbericht</i>	3
1.1. Methodik.....	3
1.2. Berichtserstellung	4
1.3. Gegenüberstellung der Nutzen- und Schadensaspekte	5
<i>2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien</i>	6
2.1 Studien bei Erwachsenen	6
2.1.1. Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien	6
2.1.2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Klinische Relevanz der Gewichtsveränderung	8
2.1.3. Behandlungszufriedenheit	9
2.1.4. Insulindosis und HbA _{1c}	9
2.2. Studien mit Kindern und Jugendlichen.....	10
2.2.1. Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien	10
2.2.2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Klinische Relevanz der Gewichtsveränderung	11
<i>3. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien</i>	12
3.1. Nicht berücksichtigte Studien bei Erwachsenen.....	12
3.2. Nicht berücksichtigte Studien bei Kindern	12
<i>4. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität</i>	14
4.1. IPD-Analyse	14
<i>5. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung</i>	16
5.1. Fragen zur Dokumentation, Randomisierung, ITT-Population.....	16
<i>6. Fazit</i>	18
<i>Literaturverzeichnis</i>	19

1. Anmerkungen zum Vorbericht

1.1. Methodik

Schon im Mai 2008 bei der mündlichen Anhörung zum Vorbericht „*Lang wirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*“ wurde die Verknüpfung von HbA_{1c}-Absenkung mit der Anzahl auftretender bestätigter Hypoglykämien ausführlich diskutiert und bei der Erstellung des Endberichtes auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) berücksichtigt.

Überraschenderweise wird diese Methodik im vorliegenden Bericht nicht angewendet. Die Tatsache, dass das IQWiG bei der Erstellung des Vorberichtes für Typ 1 Diabetes diese Daten für dieses Verfahren nicht bei den Herstellern angefordert hat, führt in der Konsequenz dazu, dass der nun vorliegende Bericht diesen Parameter nur unzureichend bis gar nicht beleuchtet. Vor allem entfällt dadurch die Möglichkeit für die Hersteller bzw. Stellungnehmenden die Interpretation dieser Daten durch das IQWiG zu kommentieren. Novo Nordisk hat für die vom IQWiG berücksichtigten Studien die Analyse zu den individuellen Patientendaten durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eindeutig den Vorteil von Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin in der Vermeidung von leichten und schweren Hypoglykämien und diese werden im Methodenteil detailliert dargestellt.

Grundsätzlich ist zu diskutieren, dass die vom IQWiG gewählte Methodik der Segmentierung von Metaanalysen nach Therapieschemata und Tageszeit der Injektion nicht dem wissenschaftlichen Standard entspricht. In seinem Gutachten zum IQWiG-Endbericht Typ 2 Diabetes führt Prof. Dr. Karl Wegscheider, Direktor des Zentrums für Experimentelle Medizin, Universität Hamburg-Eppendorf, aus, dass Metaanalysen aggregierter Daten die Ermittlung eines globalen Effektschätzers erlauben, der eine größere Präzision und eine größere Power als Analysen entsprechender Einzelstudien aufweisen (Wegscheider 2009). *„Die so vorgenommene Segmentierung der Analyse reduziert die Power der einzelnen Tests erheblich, führt entsprechend zu einer erheblichen Verbreiterung der Konfidenzintervalle und zu einem Mangel an Signifikanzen.“*

Ein Beispiel dafür ist die Analyse zu schwerwiegenden Hypoglykämien (S. 119ff.) – hier wurde keine Metaanalyse durch das IQWiG durchgeführt. Allein die numerische Auflistung der schwerwiegenden Hypoglykämien (Patienten mit mindestens einem Ereignis/Patienten gesamt) von 23/1093 unter Insulindetemir vs. 21/556 unter NPH-Insulin lässt den Unterschied deutlich werden. Damit werden die Vorteile der modernen lang wirksamen Insulinanaloga allein durch Abwandlung der Methodik ausgeschlossen.

Auch die im Zulassungsverfahren vorgenommene Methodik der supportiven Evidenz zur Kombination nur teilweise vergleichbarer Studien wird vom IQWiG nicht angewendet.

Nach der vom IQWiG gewählten Methodik gehen nur RCTs mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen, sowie Studien mit im Markt befindlichen pharmazeutischen Formulierungen in die Bewertung ein. Dass dies international durchaus anders gehandhabt wird, zeigen die aktuell erschienenen Metaanalysen von Singh et al. und Monami et al., die beide auch Studien mit kürzeren Laufzeiten und anderen Formulierungen einschlossen und statistisch signifikante

Unterschiede hinsichtlich schwerer Hypoglykämien für Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin zeigten (Singh 2009, Monami 2009).

Wie bereits im Endbericht Typ 2 Diabetes führt das IQWiG in der Kritik zur Studienqualität wieder das mögliche Verzerrungspotenzial bei der Dokumentation der nicht schweren Hypoglykämien an und kündigt die Absenkung der Odds ratios an. Eine Verschiebung der Signifikanzgrenzen von 1 auf 0,75 (nach der von Wood beschriebenen Methode) (Wood 2009) darf jedoch bei objektiv gemessenen Blutzuckerwerten keine Anwendung finden (Heise 2009, Wegscheider 2009). Auch wenn im jetzt vorliegenden Vorbericht diese Methode keine Anwendung fand, da keine statistisch signifikanten Ergebnisse vorlagen, schließt dies nicht aus, dass in den IPD-Analysen diese Unterschiede zu Tage treten. Diese werden in Kapitel 4.1. gezeigt werden.

Die qualitative Abwertung der mit 24 Monaten Studiendauer und einer Studienpopulation von fast 500 Patienten angelegten Studie 1595 aufgrund der Applikationsweise des NPH-Insulins erscheint nicht plausibel. Insbesondere bei einer Studiendauer von 2 Jahren ist die Therapie in der Titrationsphase von nachgeordneter Bedeutung. Darüber hinaus ist jede Insulintherapie den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten anzupassen, was eine Variabilität der abendlichen Injektionen in der Therapiewirklichkeit bedingt.

Auch im Vorbericht Typ 1 Diabetes wird wieder auf Mängel in der Studiendurchführung durch fehlende Verblindung hingewiesen. Zwar räumt das IQWiG ein, dass eine Verblindung der Studien nur in Double-Dummy-Technik möglich ist, da NPH-Insulin als trübe Suspension und beide lang wirksamen Analoga als klare Lösung vorliegen, fordert aber stattdessen eine Verblindung der Endpunkterhebung bzw. der Dosistitration. Eine verblindete Endpunkterhebung wäre nur bei einem Teil der relevanten Punkte wie z.B. dem HbA_{1c}-Wert, dem Auftreten oder der Progression von kardiovaskulären oder mikrovaskulären Ereignissen möglich. Die Forderung nach diesem Mehraufwand müsste durch einen entsprechenden Zuwachs an Erkenntnisgewinn gerechtfertigt sein.

1.2. Berichtserstellung

Im Folgenden wird exemplarisch auf Verwechslungen und Ungenauigkeiten im vorliegenden Dokument hingewiesen.

a) Anfrage an die Hersteller lang wirksamer Insulinanaloga

Auf Seite 25 des Vorberichts wird dargelegt, dass die Firma Novo Nordisk im Juli 2006 eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie einen Clinical Expert Report zu Insulinglargin zur Verfügung stellte. Hierzu ist festzustellen, dass die Firma Novo Nordisk keinen Clinical Expert Report zu Insulinglargin zur Verfügung gestellt hat.

b) Verwechslung von Studiennummern

Auf Seite 280 wird ausgeführt, dass die Studie 1604 mit Kindern und Jugendlichen zum Vergleich von Insulindetemir mit NPH-Insulin aufgrund einer fehlenden Volltextpublikation nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde und dass sich diese Ergebnisse aber nach den vorliegenden Informationen nicht von denen der in einem ähnlichen Studiendesign durchgeführten Studie 1372

unterschieden. Hier liegt im Vorbericht wohl eine Verwechslung der Studien durch das IQWiG vor. Die Studie 1372 vergleicht Insulindetemir mit Insulinalgargin bei Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes und unterscheidet sich somit deutlich von der Studie 1604. Es ist zu vermuten, dass es hier zu einer Verwechslung der Studiennummern gekommen ist und die Studie 1379 gemeint ist.

c) Tabellarische Übersichten

Bei einer vergleichenden Betrachtung von Studiendaten im einstelligen Bereich sollte die Genauigkeit der Abgrenzung durch die Verwendung von zwei Kommastellen sowie einer Angabe von Signifikanzen abgesichert werden (Bsp. Tabelle S 309 Vergleich der Einheiten/Tag/kg).

d) An mehreren Stellen des Vorberichtes wird auf den Abschnitt „0“ verwiesen. Dies erschwert die Nachvollziehbarkeit der getroffenen Aussagen.

1.3. Gegenüberstellung der Nutzen- und Schadensaspekte

Auf Seite 4 des Vorberichtes wird dargestellt, dass für einige Vertreter der Gruppe der Insulinanaloga in *in-vitro*-Studien und Tierexperimenten ein im Vergleich zu Humaninsulin erhöhtes mitogenes Potenzial und/oder Unterschiede in der Insulin- und IGF-I-Rezeptor-Bindungsaffinität beschrieben werden. Diese Aussagen treffen nicht für Insulindetemir zu. Es ist daher eine deutlich differenziertere Darstellung in Hinblick auf die im Vorbericht abgehandelten Insuline zu wünschen. Im Berichtsplan A05-01 werden diesbezüglich auch die entsprechenden Aussagen der EMEA von 2004 „*das mitogene Potenzial von Insulindetemir scheint gegenüber Humaninsulin reduziert zu sein*“ bzw. der FDA vom 4.8.2003 „*es wurde gezeigt, dass Insulindetemir gegenüber Humaninsulin eine geringere Rezeptor-Bindungsaffinität und ...geringeres mitogenes Potenzial besitzt*“ zitiert. Dies wird auch durch weitere aktuelle *in-vitro*-Arbeiten (Mayer 2008, Shukla 2008) unterstützt.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

2.1 Studien bei Erwachsenen

2.1.1. Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

2.1.1.1. Insulindetemir versus NPH-Insulin

Schwerwiegende Hypoglykämien sind schwere Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses erfüllen. Schwerwiegende Hypoglykämien sind ein relevanter Sicherheitsaspekt für den Patienten und fallen unter die Kategorie '*Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*'. Nahezu alle betrachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. auch Therapieabbrüche, Gewichtsänderung) wurden metaanalytisch untersucht, da sie als nur bedingt abhängig vom angewandten Therapieschema angesehen werden. Es ist auffällig, dass die Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien nicht einer Metaanalyse aller Studien unterworfen wurden. Das Auftreten von schwerwiegenden Hypoglykämien muss unabhängig davon betrachtet werden, ob Insulindetemir oder NPH-Insulin einmal oder zweimal täglich gegeben wurde. Die Studien 1335, 1476, 1582 und 1595 zeigen in einer segmentierten Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis. Bei gemeinsamer Betrachtung aller vier Studien kommt es bei 23 von 1093 unter Insulindetemir und 21 von 556 unter NPH-Insulin behandelten Patienten zu schwerwiegenden Hypoglykämien. Folglich ist eine Metaanalyse der schwerwiegenden Hypoglykämien in die Nutzenbewertung aufzunehmen.

Auf Seite 131 des Vorberichtes wird unter „*Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“*“ anhand der Daten der 2-Jahres-Studie 1595 ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulindetemir vs. NPH-Insulin hinsichtlich des Auftretens von schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien bestätigt, gleichzeitig aber darauf hingewiesen, dass bei der Interpretation der Ergebnisse die fehlende Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation zu beachten sei. Im Fazit auf Seite 283 wird dann weiter ausgeführt, dass aufgrund der – aus Sicht des IQWiG – „*nicht optimierten*“ Einsatzweise von NPH-Insulin, sich daraus kein Zusatznutzen für Insulindetemir ableiten lässt.

Entsprechend 5.2.1.2.2 bezieht sich der „*nicht optimierte*“ Einsatz von NPH-Insulin in der Studie 1595 nach Ansicht des IQWiG im Wesentlichen auf zwei Punkte:

- In beiden Studienarmen erfolgte die Basalinsulingabe zunächst einmal täglich, unabhängig von der Vortherapie, und konnte dann nach entsprechenden Algorithmen blutzuckerabhängig auf zweimal täglich erweitert werden. Dies entspricht laut IQWiG unter Bezug auf die im Anhang dargestellten Daten der DPV-Wiss-Datenbank nicht der deutschen Behandlungssituation.
- Die abendliche Dosis von beiden Insulinen - anders als nach Darstellung des IQWiG allgemein üblich – konnte variabel zwischen dem Abendessen und dem Zubettgehen verabreicht werden.

Damit seien die Ergebnisse der Studie auf Deutschland kaum übertragbar.

Dieses ist als pauschale Aussage so nicht richtig. Der Vorteil dieser Studie liegt gerade darin, dass für beide Insuline die IQWiG-Forderung (gleiches Applikationsdesign) erfüllt und damit die Vergleichbarkeit der Insuline gegeben ist.

Zum ersten Punkt ist zu sagen, dass fast 90% der in der DPV-Wiss-Datenbank erfassten Patienten Kinder und Jugendliche sind, also eine Population, die nicht der Studienpopulation der Studie 1595 entspricht. Bei Fokussierung auf die für diese Studie relevante Population der Erwachsenen (das Durchschnittsalter in der Studie 1595 lag bei 35 Jahren) zeigt sich, dass mehr als ein Drittel (bei den über 40-Jährigen sogar über 40%) der erwachsenen Patienten auch in der deutschen Versorgungssituation mit einmal täglich NPH-Insulin behandelt werden. Damit kann auch anhand der vom IQWiG dargelegten Daten nicht nachvollzogen werden, dass die Studie 1595 nicht die deutsche Behandlungssituation widerspiegelt. Darüber hinaus ist nicht generell davon auszugehen, dass eine mehrmalige Basalinsulingabe zu Beginn der Studie entsprechend der Vortherapie zu Studieneinschluss auch zwingend notwendig war. Bei medizinischer Notwendigkeit, das heißt bei Nichterreichen eines bestimmten Blutzuckerwertes vor dem Abendessen nach Optimierung sowohl der abendlichen Basalinsulindosis bei gleichzeitiger Vermeidung von nächtlichen Hypoglykämien als auch des Bolusinsulins zum Mittagessen, konnte eine zweite Basalinsulingabe erfolgen.

Dieses Vorgehen ist durchaus möglich und sinnvoll, da zwar entsprechend der evidenzbasierten Leitlinie der DDG (DDG-Leitlinie 2007) zur Therapie des Typ 1 Diabetes (Stand 05/2007) eine mehrmals tägliche Gabe sowohl von NPH-Insulin als auch von Insulindetemir zu bevorzugen ist, *„aber die endgültige Frequenz der Insulininjektionen zur Substitution des basalen Insulins sich bei allen Insulinen nach den individuellen Ergebnissen der Blutglukosekontrolle richtet“*. Auch in der Fachinformation zu Protaphane[®] wird ausgeführt: *„Der Arzt bestimmt, ob eine oder mehrere tägliche Injektionen notwendig sind“* (Fachinformation Protaphane[®] 2008). Diesem Ansatz wurde in der Studie 1595 entsprochen. Die 24-monatige Dauer der Studie 1595 stellt zudem sicher, dass sich Effekte, die sich aus einer möglichen nicht optimalen basalen Insulintherapie während der Einstellungsphase zu Beginn ergeben, über den Beobachtungszeitraum nivellieren.

Zum zweiten Punkt ist zu kommentieren, dass in der Studie 1595 der Zeitpunkt der abendlichen Gabe freigestellt war und nicht auf den Zeitpunkt vor dem Schlafengehen fixiert wurde. Dies entspricht auch der Empfehlung in der Fachinformation für Protaphane[®], in der eine *„abendliche Injektion“* beschrieben wird (Fachinformation Protaphane[®] 2008).

Anders als in der vom IQWiG zitierten Arbeit von Fanelli et al. wird in der Studie 1595 das abendliche Basalinsulin nicht mit dem Bolusinsulin fixiert zum Abendessen gegeben, sondern zwischen Abendessen und Schlafengehen (Fanelli 2002). Aufgrund des unterschiedlichen Designs sind die in erstgenannter Arbeit beschriebenen vermehrten Hypoglykämien unter einer abendlichen versus einer späten Gabe von NPH-Insulin damit nicht auf die Situation der Studie 1595 übertragbar.

Weiterhin ist nicht davon auszugehen, dass ein Therapieregime, welches die abendliche Gabe sowohl von Insulindetemir als auch von NPH-Insulin zulässt, Insulindetemir bevorzugt. Die Arbeit von Home et al. ergab auch für Insulin-

detemir unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen des Injektionszeitpunktes auf die Rate von nächtlichen Hypoglykämien (Home 2004). Aus diesem Grunde ist nicht davon auszugehen, dass die variable Handhabung des abendlichen Injektionszeitpunktes aufgrund einer durch den Applikationszeitpunkt erhöhten Rate von nächtlichen Hypoglykämien unter NPH-Insulin zu einer Bevorzugung von Insulindetemir führt.

2.1.1.2. Insulindetemir versus Insulinglargin

In der Studie 1372 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulindetemir hinsichtlich schwerer Hypoglykämien, der auch im Vorbericht als solcher auf Seite 124 entsprechend erwähnt wird. Diesem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulindetemir werden in Form einer so genannten metaanalytischen Zusammenfassung die Ergebnisse der Studie 1430 entgegengestellt und zu der Schlussfolgerung gebracht, dass sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen Vorteil für eins der Insulinanaloga hinsichtlich des Auftretens von schweren/schwerwiegenden Hypoglykämien ergibt.

Mit dieser metaanalytischen Betrachtung der Studien 1372 und 1430 weicht der Vorbericht von seiner ansonsten praktizierten Vorgehensweise ab, nur Studien mit dem gleichen Therapieregime gemeinsam zu betrachten. Dies ist bei diesen beiden Studien nicht gegeben. In der Studie 1372 wird Insulindetemir von Beginn an 2-mal täglich verabreicht, während in der Studie 1430 Insulindetemir zu Beginn einmal täglich verabreicht wird und im Studienverlauf unter Anwendung eines vordefinierten Algorithmus um eine morgendliche Gabe ergänzt werden kann. Wenn schon eine Segmentierung der Daten vorgenommen wird, dann ist zu fordern, dass dieses Vorgehen konsistent im gesamten Verfahren durchgeführt wird und nicht willkürlich außer Kraft gesetzt wird. Dies führt im vorliegenden Fall zu einer Benachteiligung von Insulindetemir.

2.1.2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Klinische Relevanz der Gewichtsveränderung

Der Vorbericht dokumentiert an verschiedenen Stellen, unter anderem unter Punkt 7 des Fazits auf Seite 283, dass es einen Beleg für eine geringere Gewichtszunahme unter Insulindetemir gibt, weiter wird ausgeführt: *„Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug im Mittel nach 6 bis 24 Monaten ca. 0,7 kg.“* Bereits im nächsten Satz wird allerdings die Wertigkeit dieses Beleges durch die Aussage *„die klinische Relevanz des Unterschiedes ist unklar“* wieder in Frage gestellt, ohne dass hierzu weitere Ausführungen oder Erläuterungen gegeben werden.

Prospektive Studien wie die Nurses´ Health Study haben gezeigt, dass eine Gewichtszunahme auch bei normalgewichtigen Personen mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos verbunden ist (Willett 1995). Insofern erscheint es verwunderlich, die klinische Relevanz eines therapieassoziierten Gewichtseffektes von im Mittel ca. 0,7 kg in Frage zu stellen. Die Studie 1595 zeigt zudem, dass dieser Effekt nicht nur kurzfristig, sondern über einen Zeitraum von 2 Jahren nachweisbar ist.

Unverständlich erscheint zudem die Tatsache, dass das Thema Gewicht im Vorbericht unter „Zielgröße zur Nutzenbewertung: unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ diskutiert wird. Auf Seite 16 wird in der tabellarischen Aufzählung zum Punkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen nur „Körpergewicht/BMI“ aufgeführt. Hier besteht eine Unschärfe: das Körpergewicht oder der BMI per se können keine unerwünschte Wirkung sein, sondern nur eine Änderung des jeweiligen Parameters. Die Eingruppierung einer Gewichtsänderung als unerwünschte Arzneimittelwirkung durch das IQWiG selbst gibt ja schon die Antwort auf die Frage der Relevanz.

2.1.3. Behandlungszufriedenheit

In Studie 1372 und 1430 wurde die Behandlungszufriedenheit mittels DTSQ bzw. ITSQ untersucht. In Studie 1372 zeigte sich für die „Dimension Behandlungszufriedenheit“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulindetemir gegenüber Insulinglargin. Weiterhin zeigte sich für die „Dimension Hyperglykämiewahrnehmung“, dass es eine numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten von Insulindetemir gibt. In Studie 1430 waren in vier von fünf Dimensionen sowie im Gesamtscore numerische Veränderungen auf der jeweiligen Skala zugunsten von Insulindetemir feststellbar. Die zusammenfassende Beurteilung auf Seite 196, die Ergebnisse seien uneinheitlich, ist deshalb nicht nachvollziehbar. Die Ergebnisse beider Studien zeigen in die gleiche Richtung zugunsten von Insulindetemir.

2.1.4. Insulindosis und HbA_{1c}

In der Diskussion Punkt 6.7. (S. 281) führt das IQWiG aus, dass bei Typ 1 Diabetes sich im Allgemeinen kein höherer Verbrauch von Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin zeigte. *„Nur eine Studie für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin zeigte insgesamt eine ca. 20% höhere Insulindosis bei Insulin Detemir (1595).“*

Auf Seite 96 des ICTR der Studie 1595 ist beschrieben, dass ein höherer Anteil von Patienten, die mit Insulindetemir behandelt wurden, hohe Dosis-Level im Vergleich zu mit NPH-Insulin behandelten Patienten erhalten hat. Aufgrund dieser ungleichen Dosisverteilung sollte der Median der Dosisgabe anstelle des Mittelwertes betrachtet werden. Zudem wurde Insulindetemir und NPH-Insulin sowohl in der Einmalgabe als auch in der Zweimalgabe verwendet. Um auch hier einen fairen Dosisvergleich durchzuführen, muss die Ein- und Zweimalgabe getrennt betrachtet werden. Unter diesen Voraussetzungen ergibt sich für den Parameter Einheiten/kg/Tag eine Ratio des Median (Insulindetemir/NPH-Insulin) von 1.08 für die einmal tägliche sowie für die zweimal tägliche Gabe.

Hierbei ist weiterhin zu bedenken, dass bezüglich des HbA_{1c}-Wertes Superiority gegenüber NPH-Insulin gezeigt werden konnte. Auf Seite 105 des Vorberichts A05-01 wird durch das IQWiG festgestellt, dass die auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegte 2-Jahres-Studie 1595 auch in der Testung auf Überlegenheit hinsichtlich der HbA_{1c}-Senkung ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulindetemir gezeigt hat.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass die statistisch signifikante Überlegenheit in der HbA_{1c}-Senkung gegenüber NPH-Insulin in der „*Gemeinsamen Betrachtung von schweren/schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung*“ nicht korrekt wiedergegeben wird. Auf Seite 105 des Vorberichts ist geschrieben: „Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich [zu Studienbeginn] bzw. zweimal täglich [ggf. im Studienverlauf], zeigte sich bei vergleichbarer Blutzuckersenkung ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir hinsichtlich der schweren (nächtlichen) Hypoglykämien.“ Es liegt keine vergleichbare Blutzuckersenkung der betrachteten Insuline vor, sondern eine statistische Überlegenheit zugunsten von Insulindetemir.

Beim Dosisvergleich zwischen den beiden Insulinanaloga Insulindetemir vs. Insulinglargin muss die unterschiedliche Applikationsfrequenz der beiden Präparate berücksichtigt werden. Das der Studie 1372 zugrunde liegende Applikationsschema mit einer obligat zweimal-täglichen Gabe von Insulindetemir führt zu fehlender Vergleichbarkeit in der Dosierung.

2.2. Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studien mit Kindern und Jugendlichen sind aus verschiedenen Gründen noch ungleich schwerer durchzuführen als mit Erwachsenen. Gemäß Arzneimittelgesetz sind klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen besonders strenge ethische und rechtliche Rahmenbedingungen gesetzt. Schwierigkeiten in der Rekrutierung von Patienten und der damit verbundene extrem hohe zeitliche und finanzielle Aufwand setzen der Durchführung von Studien mit großen Patientenzahlen und einer daraus resultierenden Evidenz in dieser Population darüber hinaus enge Grenzen der Machbarkeit.

Den methodischen Anforderungen des IQWiG an eine ausreichend sichere Datenlage für die Beurteilung eines Zusatznutzens folgend, müsste Kindern und Jugendlichen über prägende Entwicklungsphasen hinweg eine Teilnahme an mehrjährigen vergleichenden Interventionsstudien unter zum Teil alltagsfernen Bedingungen zugemutet werden. Dabei ist jedoch nicht zu erwarten, dass sich die vom IQWiG hauptsächlich benannten mikro- und makrovaskulären Endpunkte überhaupt entscheidend veränderten, bevor nicht ein Zeitraum von deutlich mehr als 10 Jahren überschritten wäre. Die Ausweitung von Studien auf einen derart langen Zeitraum erscheint nicht vertretbar; vielmehr ist zu fordern, die bestverfügbare Evidenz zu verwenden, um zusätzliche Erkenntnisse zu gewinnen. Auch Studien über kürzere Zeiträume als 24 Wochen sollten bei Kindern regelhaft in die Bewertung einbezogen werden. Bedauerlicherweise wurde auch in diesem Vorbericht für die Nutzenbewertung der Anwendung bei Kindern die gleiche Methodik wie für Erwachsene gewählt und die eher für ältere Patienten mit Typ 2 Diabetes relevante Zielgrößen wie Mortalität und Folgekomplikationen untersucht.

2.2.1. Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien

In der Studie 1379 mit Kindern zeigt sich bezüglich nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulindetemir. Dieser Vorteil wird durch das IQWiG mit dem Argument, dass die Anzahl

der Patienten mit Ereignis nicht signifikant unterschiedlich war, im Weiteren als nicht einheitlich und damit nicht robust angesehen und damit negiert. Dies führt dazu, dass ein vorhandener positiver Effekt von Insulindetemir keine Berücksichtigung findet.

Im Gegensatz dazu hat die EMEA diese Studienergebnisse als relevant eingestuft und sie werden in der Fachinformation zu Insulindetemir wie folgt angeführt: *„In Langzeitbehandlungsstudien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes war der Nüchtern-Plasmaglucoosespiegel von Patienten (u. a. bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren), die mit einer Basis-Bolus-Therapie behandelt wurden, mit Levemir® verbessert im Vergleich mit NPH-Insulin. Die glykämische Einstellung (HbA_{1c}) mit Levemir® ist mit NPH-Insulin vergleichbar, bei geringerem Risiko nächtlicher Hypoglykämien und ohne damit verbundene Gewichtszunahme“* (Fachinformation Levemir® 2009).

Weiter heißt es: *„Weiterhin war das Gesamtrisiko für nächtliche Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes im Alter von 6 bis 17 Jahren unter Levemir® im Vergleich zu NPH-Insulin signifikant niedriger.“*

Diese Vorteile im Vergleich zu NPH-Insulin (vergleichbare HbA_{1c}-Einstellung, geringeres Risiko nächtlicher Hypoglykämien, günstigeres Gewichtsverhalten) werden auch durch das IQWiG im Vorbericht A05-01 festgestellt. Allerdings wird der Unterschied hinsichtlich der geringeren Rate an nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien nicht anerkannt (S. 239f), da die Ergebnisse *„Patienten mit Ereignissen“* und *„Ereignisse insgesamt“* als uneinheitlich und daher nicht robust durch das IQWiG angesehen werden. Bezüglich der Hypoglykämie-Ereignisse insgesamt konnte das IQWiG einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Insulindetemir zeigen ($p=0.011$). Die Anzahl der Patienten mit Ereignissen zeigt einen numerischen Vorteil für Insulindetemir (56,9% vs. 65,2%). Somit weisen die durch das IQWiG festgestellten Ergebnisse in die gleiche Richtung. Die Darstellung dieser Ergebnisse als *„uneinheitlich“* erscheint fragwürdig. Somit sollte der auch in der Fachinformation dokumentierte Vorteil der geringeren Rate an nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien von Insulindetemir bei der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes mellitus anerkannt werden.

2.2.2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Klinische Relevanz der Gewichtsveränderung

Ergänzend zu den bei Erwachsenen erhobenen Daten zeigt die Studie 1379 einen – wie auch im Vorbericht dargestellt – statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des BMIs zugunsten von Insulindetemir. Auch hier wird wieder die klinische Relevanz in Frage gestellt. Ergänzend zu den bereits oben erörterten Ausführungen zur Frage der klinischen Relevanz des Gewichtseffekts, ist bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere bei jungen weiblichen Heranwachsenden der Effekt einer so genannten *„psychologischen Insulinresistenz“* zu beachten. Zahlreiche Studien zeigen, dass gerade junge Mädchen aus Angst vor einer Gewichtszunahme Insulininjektionen absichtlich auslassen (Bryden 1999; Jones 2000). Dies führt zu einer Verschlechterung der diabetischen Stoffwechseleinstellung und erhöht damit das Risiko von mikrovaskulären Komplikationen (Takii 2008).

3. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

3.1. Nicht berücksichtigte Studien bei Erwachsenen

Im Anhang B werden folgende 3 Studien (RCTs) als im Volltext überprüfte, aber ausgeschlossene Studien aufgeführt: Vague et al. (NN-304-1205), DeLeeuw et al. (NN-304-1316) und Standl et al. (NN-304-1243) (Vague 2003, DeLeeuw 2005, Standl 2004). Der Ausschluss erfolgte unter Berufung auf Punkt 4.1.2 und wird unter 6.8 auf Seite 281 dahin gehend erläutert, dass diese Studien eine in Deutschland nicht zugelassene Insulinzubereitung von Insulindetemir (1200 nmol/ml) verwenden.

Diese Studien wurden jedoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMEA in der *Scientific Discussion* des *European Public Assessment Report (EPAR) Levemir* gemeinsam mit den anderen Studien zur 2400 nmol/ml Formulierung sowohl unter Sicherheits- als auch unter Wirksamkeitsaspekten diskutiert. Entsprechend der Feststellung in der Scientific Discussion *„Three formulations were used during clinical development. Bioequivalence in terms of AUC was demonstrated while C_{max} was statistically about 20% lower for the 2400 nmol/ml formulation compared to the other formulations used. The latter is not of clinical significance as dose adjustments are made on an individual basis“* wurden die Studien zu Insulindetemir (1200nmol/ml) als relevant angesehen und nicht von der Beurteilung ausgeschlossen (EMEA EPAR 2004). Die Daten der 3 vom IQWiG ausgeschlossenen Studien sind somit Bestandteil des Zulassungsverfahrens und haben auch in den der Fachinformation zugrunde liegenden Daten Berücksichtigung gefunden.

Damit stellt ein genereller Ausschluss dieser Studien, nur aufgrund der Tatsache, dass die verwendete Insulinformulierung in Deutschland nicht zugelassen ist, eine Benachteiligung für Insulindetemir dar. In allen 3 Studien konnte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für nächtliche Hypoglykämien gezeigt werden. In aktuell veröffentlichten Metaanalysen (Monami 2009, Singh 2009) zum Vergleich von Insulinanaloga wurden diese Studien mit eingeschlossen. Beide Metaanalysen zeigten übereinstimmend eine Reduktion des Risikos für nächtliche Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien unter der Therapie mit Insulindetemir. Um eine umfassende Beurteilung hinsichtlich des Nutzens in Bezug auf Hypoglykämien/nächtliche Hypoglykämien zu gewährleisten, ist daher ein Einschluss dieser Studien in die Nutzenbewertung, insbesondere auch im Rahmen einer übergreifenden Metaanalyse mit allen Studien zu Insulindetemir vs. NPH-Insulin zu fordern.

3.2. Nicht berücksichtigte Studien bei Kindern

Anknüpfend an die begrenzte Datenlage und die damit verbundene fehlende Signifikanz und Evidenz der Daten erscheint die fehlende Berücksichtigung der Studie 1604 für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Volltextpublikation verwunderlich. Insbesondere da sich das Studiendesign nicht wesentlich von der

Studie 1379 unterschied, wäre hier die Möglichkeit der Metaanalyse gegeben. Eine solche Metaanalyse, an anderer Stelle auch bei Vorliegen von nur zwei Studien, deren Design sich durchaus unterschied, vom IQWiG vorgenommen (1372 und 1430) würde aufgrund der größeren Fallzahl möglicherweise signifikante Unterschiede belegen.

Die vom IQWiG gewählte Methodik erfordert daher, eine entsprechende Metaanalyse zur Nutzenbewertung von Insulindetemir bei Kindern und Jugendlichen ergänzend zu erstellen.

4. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

4.1. IPD-Analyse

Analog zu den bereits in die Nutzenbewertung der lang wirksamen Insulinanaloga bei Typ 2 Diabetes (A05-03) eingeflossenen IPD-Analysen, hat Novo Nordisk eine Auswertung des kombinierten Endpunktes - Hypoglykämie-assoziierte Symptome und einer bestätigenden Blutzuckermessung – für die vom IQWiG betrachteten Studien zu Insulindetemir bei Typ 1 Diabetes erstellt.

Statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Insulindetemir wurden in der IPD-Analyse der Studien 1335, 1582, 1595, 1476 und 1372 ermittelt. (Dokumentation der IPD-Analyse siehe Anhang „IQWiG Summary Tables 28-JUL-2009.pdf“). Hierbei zeigen die Auswertungen der Hypoglykämien unter Adjustierung der HbA_{1c}-Änderung bzw. des EOT-HbA_{1c} jeweils sehr ähnliche Ergebnisse.

Wie aus der Tabelle ersichtlich vermindert Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin die Anzahl sowohl leichter als auch schwerer Hypoglykämien. Im Vergleich zu Insulinglargin zeigen sich Vorteile für Insulindetemir bei schweren nächtlichen Hypoglykämien.

Hypoglykämie	Grenzwert	Analyse	Studie mit statistisch signifikantem Ergebnis (OR mit 95% Konfidenzintervall)					
			1335	1582	1595	1476	Meta-analyse*	1372
Leichte gesamt	<36 mg/dl	A11					X	
Leichte nachts	<36 mg/dl	A03	x		x	x	X	
Leichte nachts	<54 mg/dl	B03					X	
Leichte nachts	<70 mg/dl	A04					X	
Schwere gesamt	-	A15		x	x		X	
Schwere tagsüber	-	A05		x	x		X	
Schwere nachts	-	A06			x		X	x

* Metaanalyse der Studien versus NPH-Insulin (1335, 1582, 1595, 1476)

Darüber hinaus zeigen sich numerisch auffällige Ergebnisse zugunsten von Insulindetemir für Studie 1582 bei Auswertung A12 (leichte Hypoglykämien gesamt, BG<70 mg/dl)- leichte Hypoglykämien gesamt, BG<70 mg/dl - und A06 - schwere Hypoglykämien nachts.

Die Auswertung der individuellen Patientendaten zeigt klar den Vorteil von Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin bei der Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus im Hinblick auf die Vermeidung leichter und schwerer Hypoglykämien. Für eine umfassende Analyse und Bewertung der Studiendaten sollten die individuellen Patientendaten daher in die Nutzenbewertung A05-01 aufgenommen werden. Gerne stellt Novo Nordisk weitere Daten in Absprache mit dem IQWiG zur Verfügung.

5. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

5.1. Fragen zur Dokumentation, Randomisierung, ITT-Population

Seite 60 A05-01:

„Für die Studie 4019 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sowie die Studien 1476 und 1582 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin blieben die Zuteilungsverdeckung und die Erstellung der Randomisierungsliste aufgrund von fehlenden Angaben unklar. Eine unklare oder nicht adäquate Zuteilungsverdeckung stellt insbesondere in einem offenen Studiendesign einen schweren Qualitätsmangel der Studie bzw. Publikation dar.“

Im Studienprotokoll der Studie 1476 wird in Kapitel 9.5 der Randomisierungsprozess näher beschrieben. Hier heißt es:

„9.5 Randomisation and Blinding

This is an asymmetrically randomised (2:1, NN304 to NPH human insulin), open-labelled trial (see sections 5.1 and 5.2).

Randomisation codes will be prepared by a responsible person for randomisation in Bell System 24 Co., Ltd. Randomisation will be stratified by type of diabetes (type 1 and type 2).

Randomisation will be carried out by the registration centre.

By the time visit 2 takes place, the registration centre will ensure the subject is eligible based on the screening data provided by the Investigator or Sub-Investigator via fax and check that the subject has sent their insulin treatment questionnaire forms back within due date.

If the subject satisfies all the requirements, the registration centre will inform the Investigator or Sub-Investigator of that and will allocate the subject to one of the treatment group via fax.

Each subject will be randomised to one of the two treatment groups. When the subject is randomised in the trial, he/she must always be assigned to the lowest available randomisation number.“

Aufgrund dieser zusätzlichen Information sollte der Randomisierungs- und Zuteilungsprozess in Studie 1476 hinreichend dargestellt und somit die „*groben Mängel*“ ausgeräumt sein. Daher ist der oben erwähnte Abschnitt im Vorbericht entsprechend zu aktualisieren und die Studienergebnisse in der Bewertung zu berücksichtigen.

A05-01, Seite 61:

„Für die Studien 4019 und 1582 zeigte sich jeweils ein auffälliger Unterschied der Raten der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen den Gruppen von mehr als 5%. Dies wurde ebenfalls als nicht mehr irrelevant angesehen.“

Im Statistical Report auf Seite 26 wird festgehalten, dass *„All safety variables were analyzed using the Safety population (SAF).“* Dies beinhaltet unter anderem die unerwünschten Ereignisse sowie Hypoglykämien.

Die Safety Population setzt sich folgendermaßen zusammen: *„The SAF consists of all subjects entered in the trial who received at least one dose of trial medication. This population will be used for all safety parameters“*. Auf Seite 11 des Statistical Report wird ausgeführt:

“A total of 124 patients were screened of which 11 were screening failures, and 113 patients were randomised at visit 2. Hence, 113 patients were enrolled into the active treatment period and 104 completed the trial; 34 in the NPH insulin group and 70 in the insulin detemir treatment group.

113 patients were included in the SAF. Because 105 patients completed visit 8, the FAS contained 105 patients. 99 Patients completed the entire trial without major protocol violations; hence the PPS contained 99 patients.”

(FAS: Full-Analysis-Set; PPS: Per-Protocol-Set)

Die Anzahl randomisierter und in die Safety Analyse eingeschlossener Patienten stimmen überein. Somit ist für die Safety Parameter kein relevanter Gruppenunterschied vorhanden und es liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips (Intention-To-Treat) vor. Dies ist bei der Nutzenbewertung der sicherheitsrelevanten Parameter bei Studie 1582 zu berücksichtigen.

6. Fazit

In der vorliegenden Stellungnahme wurden die vom IQWiG im Vorbericht A05-01 aufgeworfenen Fragen beantwortet, Unplausibilitäten hinterfragt und der Zusatznutzen von Insulindetemir in der Therapie des Typ 1 Diabetes aufgezeigt:

- Signifikante Verminderung der Anzahl der leichten Hypoglykämien unter einer Therapie mit Insulindetemir vs. NPH-Insulin (1335, 1595, 1476, Metaanalyse)
- Signifikante Verringerung der Anzahl schwerer Hypoglykämien unter einer Therapie mit Insulindetemir vs. NPH-Insulin (1582, 1595, Metaanalyse)
- Signifikante Verminderung schwerer nächtlicher Hypoglykämien vs. NPH-Insulin (1595, Metaanalyse)
- Signifikant weniger schwere nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu Insulinglargin (1372)
- Statistisch signifikante Überlegenheit in der Senkung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber NPH-Insulin (1595)
- Statistisch signifikante Verminderung nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien bei Kindern (1379)

Darüber hinaus ist Novo Nordisk gerne bereit zur Klärung weiterer offener Punkte in der Nutzenbewertung zu Insulindetemir bei Typ 1 Diabetes mellitus in Absprache mit dem IQWiG zusätzliche Analysen zu erstellen.

Grundsätzlich ist eine Ausrichtung der Analysemethoden an internationale Kriterien zu fordern, da durch die restriktive Auslegung der Methodik durch das IQWiG in den Studien gezeigte Evidenz ausgeblendet wird. Zumindest sollte eine Gegenüberstellung der Ergebnisse nach IQWiG-Methodik vs. internationalem Standard regelhaft für eine objektive Nutzenbewertung erstellt werden.

Basierend auf den in der Stellungnahme angeführten Argumenten fordern wir eine Neubewertung der Studienlage und der zusammenfassenden Nutzenbewertung für lang wirksame Insulinanaloge für Typ 1 Diabetes bei der Erstellung des IQWiG-Endberichtes.

Literaturverzeichnis

1. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Dec;22(12):1956-60
2. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, Elte JW. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan;7(1):73-82
3. EMEA - European Medicines Agency. Levemir - EPAR - Scientific discussion. 2004. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/levemir/093604en6.pdf>
4. EMEA - European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). Jan 2001. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>
5. Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Rossetti P, Brunetti P, Bolli GB. Administration of neutral protamine Hagedorn insulin at bedtime versus with dinner in type 1 diabetes mellitus to avoid nocturnal hypoglycemia and improve control. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002 Apr 2;136(7):504-14
6. Heise T. Gutachten Risiko von nicht schwerwiegenden und nächtlichen Hypoglykämien unter Insulindetemir. 01. Apr 2009
7. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-BROUTIN H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E. Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1081-7
8. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ*. 2000 Jun 10;320(7249):1563-6
9. Mayer D, Shukla A, Enzmann H. Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells. *Arch Physiol Biochem*. 2008 Feb;114(1):38-44
10. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Apr;11(4):372-8
11. Novo Nordisk. Fachinformation Protaphane®. Stand April 2008
12. Novo Nordisk. Fachinformation Levemir®. Stand April 2009
13. Martin S, Dreyer M, Kiess W, Lüdecke HJ, Müller UA, Schatz H, Waldhäusl W. Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Stand der Aktualisierung: 05/2007
14. Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun;16(2):429-41. Epub 2009 Jan 19

15. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009 Feb 17;180(4):385-97
16. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004 Oct;6(5):579-88
17. Takii M, Uchigata Y, Tokunaga S, Amemiya N, Kinukawa N, Nozaki T, Iwamoto Y, Kubo C. The duration of severe insulin omission is the factor most closely associated with the microvascular complications of Type 1 diabetic females with clinical eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2008 Apr;41(3):259-64
18. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, Kristensen A, Draeger E. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):590-6
19. Wegscheider K. Stellungnahme zum Bericht des IQWiG und der Beschlussvorlage des GBA zum Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Stellungnahme_Wegscheider_Abschlussbericht_IQWiG_Langwirksame_Insulinanaloga_Wegscheider_DDG.pdf [Zugriff: 14.07.2009]
20. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens C. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA*. 1995 Feb 8;273(6):461-5
21. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008 Mar 15;336(7644):601-5. Epub 2008 Mar 3

A 1.5 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Autoren:

Frick, Markus, Dr. med.

Knollmeyer, Johannes, Dr. med.

Von Stritzky, Bernd, Dr. med.

Adresse:

Dr. med. Johannes Knollmeyer

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt

Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH
zum IQWiG-Vorbericht [A05/01]
Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1
vom 02.07.2009

„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ (Piaget)

1. Grundsätzliches

1.1 Zulassung für Kinder und Jugendliche

Die pharmazeutischen Unternehmen wurden in den letzten Jahren wiederholt aufgefordert, auch Studien zur Anwendung von Arzneien bei Kindern durchzuführen und eine entsprechende Zulassung für den Einsatz in der Pädiatrie zu erreichen. Dieser Aufforderung sind eine Reihe von Unternehmen, darunter Sanofi Aventis, nachgekommen. Insulin glargin ist ausweislich der Fachinformation (Stand September 2008) entsprechend dieser Forderung zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren zugelassen.

Auf der anderen Seite werden durch den G-BA Nutzenbewertungen initiiert und durch das IQWiG umgesetzt, die Einschränkungen in der Verordnungsfähigkeit zur Folge haben können. Dieses Vorgehen ist aus politischer Sicht wenig durchdacht und stellt die Ernsthaftigkeit der politischen Bemühungen in Frage, Arzneien grundsätzlich auch für Kinder in klinischen Studien zu untersuchen und zuzulassen.

1.2 Vermeintlich fehlende Publikationen

Fehlende Publikation der Studie 4030: Die Publikationen der Studie 4030 sind bereits erfolgt [Chase, J Pediatr 2008] und enthalten eine neuartige Betrachtung des Blutzuckerverlaufes und der Hypoglykämien durch CGMS Messung [White, Diabetes Care 2009].

Fehlende Publikation der Studie 4019: Diese Arbeit ist zur Publikation eingereicht und befindet sich im Review-Verfahren. Wir informieren das IQWiG bei Erscheinen der Studie umgehend.

1.3. Therapieziele

„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ (Piaget) – diese Aussage darf als Aufforderung an die Verfasser des IQWiG Vorberichts zu langwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1 verstanden werden, die gleichen Beurteilungsmaßstäbe bei der Abfassung der Berichte für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche nicht einfach zu übertragen. Auf diesen Mangel wurde von diversen Stellungnehmern bei den Anhörungsverfahren hingewiesen, ohne dass diesem begründeten Verlangen seitens des IQWiG entsprochen worden ist.

Insbesondere in den Leitlinien der DDG werden für Kinder und Jugendliche spezifische Aspekte einer pädiatrischen Diabetologie ausformuliert. Dort wird ausgeführt, dass neben möglichst normnahen HbA_{1c}-Werten folgende weitere Therapieziele im Vordergrund stehen [Danne, Diabetologie 2008]:

- Vermeiden akuter Stoffwechsellentgleisungen (Hypoglykämie, Ketoazidose, diabetisches Koma)
- Prävention diabetesbedingter Folgeerkrankungen. Dies umfasst die möglichst normnahe Blutglukoseeinstellung und die frühzeitige Diagnose und Therapie zusätzlicher Risiken (Bluthochdruck, Dyslipidämie, Adipositas, Rauchen).
- Normale körperliche Entwicklung (regelmäßige Kontrolle von Längenwachstum, Gewichtszunahme, Pubertätsbeginn und altersentsprechender Leistungsfähigkeit).
- Normale psychosoziale Entwicklung: Beeinträchtigungen durch den Diabetes und die Diabetestherapie müssen so gering wie möglich gehalten werden; Einbeziehen der Familie in den Behandlungsprozess, Stärkung der Selbständigkeit und Eigenverantwortlichkeit des Patienten; Hilfestellung bei psychosozialen Problemen.

Ergänzende Quellen sind insbesondere die evidenzbasierten „Clinical Practice Guidelines“ der australischen Gruppe pädiatrischer Endokrinologen [NHMRC 2005] sowie die konsensbasierten Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetologie (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) (zusammengefasst in [Holterhus 2009]).

Aus den genannten Therapiezielen lassen sich die Zielgrößen einer Bewertung der langwirksamen Insulinanaloga direkt ableiten. Diese umfassen zunächst nicht die

vom IQWiG favorisierten Bewertungskriterien wie die Reduktion der Morbidität und Mortalität und machen klar, dass bei Kindern und Jugendlichen die Surrogate wie die Risikofaktoren Bluthochdruck, Dyslipidämie, Adipositas und Rauchen im Vordergrund stehen können.

Folgende Zielgrößen sind daher auf dem Boden der genannten Literatur neben den vom IQWiG definierten Kriterien sinnvoll:

- HbA_{1c} aus Studien von mindestens 8-12 Wochen Dauer
- Postprandiale Blutzuckerwerte aus Studien von mindestens 8-12 Wochen Dauer
- Inzidenz von Hypoglykämie, Ketoazidose, diabetischen Komata (unadjustiert und unter Berücksichtigung der HbA_{1c} Einstellung) aus Studien mit mindestens 4 Wochen Dauer unter Berücksichtigung aller Schweregrade
- Verhinderung der Entwicklung von Bluthochdruck, Dyslipidämie und Adipositas
- Normale körperliche Entwicklung
- Normale psychosoziale Entwicklung
- Injektionsfrequenz

Wir halten daher die Erarbeitung einer auf die spezifischen Rahmenbedingungen der pädiatrischen Diabetologie abgestimmten Methodik für dringend geboten und fordern daher eine Überarbeitung des Vorberichts im Hinblick auf diese Therapieziele.

2. Studiendauer

Aus den Prinzipien der „Good Clinical Practice“ ergeben sich Vorgaben für die in der Entwicklung von Medikamenten durchgeführten Studien. So gelingt es in der Klinik mit Studien von deutlich kürzerer als den vom IQWiG geforderten 24 Wochen (2x24 Wochen für Cross-over Studien) valide Evidenz zur relativen Blutzuckereinstellung (HbA_{1c}, 8-12 Wochen [EMEA 2002]) und zur Häufigkeit von Hypoglykämien (4 Wochen [EMEA 2002]) zu erhalten. Sie machen damit Studien mit längerer Dauer nicht notwendig und sind z.T. ethisch im Hinblick auf die gestellten Fragen nicht vertretbar. Das gilt für Erwachsene aber in besonderer Weise natürlich auch für Kinder und Jugendliche. Daraus ergibt sich die Forderung, alle Studien unabhängig

von der Studiendauer, in Abhängigkeit vom bewerteten Endpunkt, für die vorliegende Bewertung zu berücksichtigen.

Im Vorbericht zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 wurde in Sensitivitätsanalysen die Bedeutung von Studienergebnissen aus Studien mit einer Laufzeit von 12 Wochen (2x12 Wochen bei cross-over Studien) überprüft. Es bleibt unklar, warum sich diese Systematik von der Systematik im vorliegenden Bericht unterscheidet, wie auch insgesamt unklar bleibt, weshalb diese Studien mit kürzeren Laufzeiten nur im Rahmen einer Sensibilitätsanalyse betrachtet werden sollen und welche Konsequenz diese Ergebnisse haben werden.

3. Karzinogenität von Insulin glargin

Mögliche Hinweise auf eine erhöhte Karzinogenität von Insulin glargin wurden kürzlich durch das IQWiG über die Medien verbreitet. Grundlage für diese Medienkampagne war, so wie es im Vorbericht heißt, die Publikation mehrerer Registerstudien, von denen die erste [Hemkens, Diabetologia 2009] vom IQWiG im Rahmen seiner „Generalbeauftragung“ durch den G-BA selbst initiiert und durchgeführt wurde. Autoren dieser Studie waren bzw. sind Mitarbeiter des IQWiG, des DiEM und des WiDO. Ausweislich des Editorials von Diabetologia [Smith, Diabetologia 2009] gab es bei den Herausgebern und Peer-Reviewern der Zeitschrift „Diabetologia“ Uneinigkeit über die Publikationswürdigkeit dieser Arbeit, so dass drei weitere Untersuchungen angeregt wurden. Entgegen der im Vorbericht suggerierten Aussage „Da sich diesbezüglich aus einigen dieser Registerstudien für Insulin glargin ein solcher Verdacht ergab, hat die europäische Zulassungsbehörde eine weitergehende Untersuchung dieser Fragestellung angekündigt“ (Vorbericht, S. 282) haben diese drei Studien [Currie, Diabetologia 2009; Jonasson, Diabetologia 2009; Colhoun, Diabetologia 2009] die Hypothese der Hemkens-Arbeit eben nicht belegt, dass die Gabe von Insulin glargin mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden sei. Sehr deutlich wird dies in der folgenden Tabelle, die einer jüngst erschienenen Kritik dieser Studien in Lancet entstammt [Pocock, Lancet 2009]:

	Comparator	Adjusted hazard ratio (95% CI)
Randomised trial ¹	Human insulin	0.63 (0.36-1.09)
German database ²	Human insulin	0.86 (0.79-0.94)
UKTHIN database ³	Human insulin	0.81 (0.59-1.11)
Swedish database ⁴	Other insulins	1.07 (0.91-1.27)
Scottish database ⁵	Other insulins	1.02 (0.77-1.36)

Table: Risk of malignancy for patients prescribed insulin glargine compared with other insulins in five prospective studies

Die Autoren schlussfolgern, dass keine dieser Studien ein erhöhtes (Krebs)risiko erkennen lässt: „Looking at all five studies, there is no evidence of an excess risk (table).“ und zeigen, dass die „adjusted hazard ratio“ der IQWiG-Analyse sogar ein signifikant geringeres Risiko unter Insulin glargin ausweist.

Die Lancet-Arbeit nennt im Wesentlichen zwei schwere methodische Fehler der deutschen Analyse, die die weiteren Analysen uninterpretierbar machen, die ein erhöhtes Risiko suggerieren („These two serious errors make the article’s findings uninterpretable.“); diese schweren Fehler sind die Tatsache, dass die Gruppen abhängig von einer im Verlauf erhobenen (follow-up) Variable zugeordnet wurden und dass eine Adjustierung nach Dosis, also einer outcome-Variable und nicht nur nach baseline-Variablen erfolgt ist („Also, insulin dose was calculated as the mean during follow-up, then included in survival analysis as if it was a baseline covariate.“). Letzteres ist von immenser Bedeutung, da die Analyse primär und nach Adjustierung auf baseline-Variablen eine signifikant **geringere** Karzinominzidenz unter Lantus belegt und dies erst durch die Adjustierung nach Dosis in sein Gegenteil verkehrt wird.

Pocock und Smeth führen dazu aus: „The cohort study set in Germany by Hemkens and colleagues showed a significantly lower incidence of malignancy for those on insulin glargine perhaps attributable to selection bias and other statistical deficiencies. Their claim of an increased cancer risk with insulin glargine arises from an unconventional analysis that adjusted for insulin dosage. However, the methods used are fundamentally flawed, making the conclusions unsupported.“

Dies bedeutet nichts weniger, als dass eine geringere Karzinominzidenz unter Lantus durch einen methodisch fehlerhaften Schritt in die Aussage eines erhöhten Risikos umgewandelt wird.

Die IQWiG eigene Analyse [Hemkens, Diabetologia 2009] hat zusätzlich zu den anderen Untersuchungen noch das Designproblem, in einem Arm ausschließlich ein langwirksames Insulin (Insulin glargin) zuzulassen, im Humaninsulinarm aber sowohl langwirksame, als auch kurzwirksame Insuline und die Kombination beider zuzulassen. Dies programmiert eine Vielzahl von Disparitäten u.a. bei Outcome- und Baselinevariablen, darunter auch sicherer Konfounder wie BMI, OAD-Behandlung und endogene Insulinsekretion. Für den vorliegenden Bericht zu Typ-1-Diabetes ist sicherlich von Bedeutung, dass in der Glaringruppe, im Unterschied zur Humaninsulingruppe keine Typ-1-Diabetiker enthalten sein dürften.

Bei der Darstellung der in Diabetologia vorveröffentlichten retrospektiven Beobachtungsstudien im Vorbericht stellt sich erneut die Frage der Transparenz und der Studienselektion; so verfehlen alle genannten Registerstudien das vom IQWiG gesetzte Einschlusskriterium der Randomisierung sowie weitere qualitative Minimalstandards. Beispielhaft sei hier genannt, dass keine der Studien einen Studienplan oder eine andere Form der Präspezifizierung erwähnt, so dass hier ein großes und nicht quantifizierbares Multiplizitätsproblem vorliegt.

Während das IQWiG auf der einen Seite Langzeitstudien zum Nachweis einer Wirkung fordert und auch Daten zur Sicherheit bevorzugt aus solchen Daten ableitet, scheint der Hinweis aus den Registerstudien willkommen, die langwirksamen Insulinanaloga zu diskreditieren.

Dies geschieht, obwohl namhafte Experten wie Pocock in Lancet und die für Arzneimittelsicherheit zuständigen Behörden deutliche methodische Kritik an allen vom IQWiG angeführten Registerstudien üben und explizit keinen Hinweis auf ein erhöhtes Krebsrisiko unter Insulin glargin sehen [Pocock, Lancet 2009; EMEA 2009a]. Es ist vielleicht menschlich, nicht aber wissenschaftlich vertretbar, dass diese massive und höchst valide Kritik an der durch das IQWiG getriebenen Analyse im Vorbericht unerwähnt bleibt, obwohl die Stellungnahme zu diesen Studien offenbar sehr kurzfristig in den Vorbericht eingearbeitet wurden; dies wird deutlich dadurch, dass sie nicht korrekt und wie die übrigen Referenzen zitiert werden, sondern als „[Zitat alle 4 Studien]“ bzw. “[Zitat PM EMEA]“ und auch dadurch, dass auch die jüngst erfolgte Stellungnahme der EMEA, wenngleich sinnenstehend, zitiert wird.

Zur EMEA-Stellungnahme wird nur ausgeführt, dass diese eine weitere Untersuchung angekündigt hat; dies wird fälschlich damit begründet, dass die EMEA

dies tue, weil Registerstudien einen Verdacht ergeben hätten. Tatsächlich und ganz im Gegenteil aber schreibt die EMEA: „Following review of all available information on a possible relationship between insulin analogues, in particular insulin glargine, and the risk of cancer, the European Medicines Agency’s Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) concluded that the available data does not provide a cause for concern and that changes to the prescribing advice are therefore not necessary. “ und betont, dass angesichts der Schwächen der Studien keinerlei Aussage möglich sei: „The Committee carried out an in-depth review of these studies and their outcomes. Due to methodological limitations the studies were found to be inconclusive and did not allow a relationship between insulin glargine and cancer to be confirmed or excluded. In addition, the Committee noted that the results of the studies were not consistent.... Because of the limitations of the existing evidence, the Committee has requested the marketing authorisation holder, Sanofi-Aventis, to develop a strategy for generation of further research in this area. In addition the Committee is exploring possibilities for cooperation with academia to generate further information.“ [EMEA 2009a]

Die einzige Studie ohne die oben angesprochen Verzerrungen ist die randomisierte Langzeitstudie 4016 [Rosenstock, Diabetologia 2009a], und diese zeigt bei 1000 Patienten über eine mehrfach längere Beobachtungszeit von im Mittel 4,2 Jahren numerisch sogar weniger Krebsfälle unter Lantus als unter NPH.

In einem Schreiben an die Zeitschrift Diabetologia, in der die 4 genannten Registerstudien adressiert werden, schreibt Rosenstock zur 4016 [Rosenstock, Diabetologia 2009b]: „We have reported a randomised, long-term safety study comparing the effects of using the insulin analogue glargine [...] versus human neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin for 5 years in the management of type 2 diabetes. [...] Because of recent concerns about postulated neoplastic effects of insulins, we report here additional information from our study that bears on this question. In total, the mean cumulative exposure in our study was more than 4 years (1524 days in the insulin glargine group and 1522 days in the NPH insulin group), with more than 70% of patients exposed to more than 4 years of treatment (76% and 71%, respectively). [...] The overall number of patients with neoplasms (using the standard MedDRA coding dictionary) occurring during the trial was similar in the two

treatment groups: 57 patients (11.1%) in the insulin glargine group vs 62 patients (12.3%) in the NPH insulin group, with an RR for insulin glargine of 0.90 (95% CI 0.64–1.26). In addition, when only the number of patients with malignant neoplasms reported as serious treatment-emergent events was captured, the rate was also similar in both treatment groups: 20 patients (3.9%) with 23 events in the insulin glargine group vs 31 patients (6.2%) with 32 events in the NPH insulin group, with an RR for insulin glargine of 0.63 (95% CI 0.36–1.09). [...] The RR estimate of all malignant breast tumour cases, including non-serious cases (three in the insulin glargine group vs five in the NPH insulin group) numerically favours insulin glargine (RR 0.59, 95% CI 0.14–2.44). Although the 95% CI includes 2, it must be noted that due to the small numbers of patients and the small number of cases, there was only a 22% power to reject a doubling in the risk (RR 2.0) of developing this tumour, should the true risks be equal.“

Das IQWiG geht nicht auf diese für Insulin glargin positiven Ergebnisse ein, sondern fordert im selben Satz Langzeitstudien, in dem es der vorliegende Studie pauschal die Aussagekraft abspricht: „Allerdings fehlen, wie oben beschrieben, entsprechende randomisierte Langzeitstudien. Die genannte Studie 4016 hat keine ausreichende Macht, diesen Verdacht zu entkräften. Zudem war das Karzinomrisiko für die dort eingeschlossenen Patienten geringer als das in den Registerstudien beobachtete Risiko, da eine stark selektierte Patientenpopulation untersucht wurde.“ Hierzu ist festzustellen, dass die IQWiG-Analyse ohne die methodisch fehlerhafte Adjustierung auf Dosis und die 4016 in gleicher Weise ein geringeres Krebsrisiko unter Lantus nahelegt, wobei die IQWiG-Analyse sogar ein formal „signifikantes“ Ergebnis liefert. Wie oben dargestellt zeigen auch die anderen Beobachtungsstudien kein erhöhtes Krebsrisiko. Es ist ein bemerkenswerter Ansatz, das entsprechende Ergebnis einer großen randomisierten Langzeitstudie in diesem Kontext mit dem Hinweis abzutun, dies Studie sei nicht ausreichend gepowert und das Kollektiv sei hoch selektiert. Der zweite Vorwurf der hohen Selektion erscheint angesichts des pragmatischen Designs der Studie 4016 unbegründet, lässt sich aber nicht weiter differenziert abklären, da die Autoren des Berichtes ihren Vorwurf ohne Begründung formulieren.

Das neutralere Urteil kommt hier wieder von Pocock und Smeeth: „The randomised trial of insulin glargine versus human insulin (free of such confounding problems) included 1017 patients. During 4.2 years' follow-up, there were 20 and 31 patients

with incident cancer in the insulin glargine and human insulin groups, respectively, reassuring but too small to provide conclusive evidence. We agree with the statement in the *Diabetologia* editorial that “There is no evidence of an overall increase in the rate of cancer development in patients on insulin glargine” [Pocock, Lancet 2009].

Es bleibt die Frage an die Autoren des vorliegenden Berichtes und das IQWiG, warum sie in Kenntnis all dieser Arbeiten diese einseitige Darstellung des Themas gewählt haben und ob sie angesichts der selbst initiierten und durchgeführten methodisch aber fehlerhaft angelegten und durchgeführten Analyse eine ausreichende Neutralität gewährleisten können.

Pocock und Smeeth schließen ihren Artikel zu diesen Analysen unter der beziehungsreichen Überschrift „Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm“ mit einer unmißverständlichen Warnung: „In general, while society expects due diligence in the detection of serious drug side-effects, claims of harm not backed by adequate evidence can provoke unnecessary alarms and anxieties, and seriously interfere with good medical practice.“

4. Methodik

4.1 Nicht-Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien

Es ist unzulässig, die 2 Studien (1595 / 4030), die die Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts nicht erfüllen, trotzdem in die Bewertung einzubeziehen.

So heißt es auf Seite 119 zur Studie 1595: „In der Studie 1595 wurden die Patienten der Insulin-Detemir-Gruppe kurzzeitig (zweimal für ca. 1 Woche) auf NPH-Insulin umgestellt, um eine Interferenz von Insulin Detemir bei der Analyse der Insulinantikörper zu vermeiden.“ Die Unterbrechung der Behandlung führt wahrscheinlich zur Verkürzung der Behandlungsdauer unterhalb der Mindeststudiendauer.

In die Studie 4030 wurden Patienten mit einer Gabe von Insulin Lente eingeschlossen. So heißt es auf S. 312: „Die Studie 4030 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-IIIb-Studie, in der Insulin glargin einmal täglich morgens mit NPH-Insulin oder Insulin Lente zweimal täglich morgens und abends,

jeweils in Kombination mit Insulin Lispro zu den Mahlzeiten, bei Kindern und Jugendlichen zwischen 9 und 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 verglichen wurde.“ Dazu heißt es in der Legende von Tabelle 28 (S. 74) als Begründung: „Lediglich 3 von 90 Patienten erhielten Insulin Lente. Aus diesem Grund wird diese Studie für den Vergleich Insulin glargin vs. NPH-Insulin herangezogen.“ Beide Studien gehören damit streng genommen nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG.

4.2 Inhaltliche Fehler

Die Tabelle 39 auf Seite 97 ist im Hinblick auf die Darstellung der Studie 03004 unverständlich. Für Insulin glargin wird ein HbA_{1c} Wert von 7,73% und nach 6 Monaten von 7,55% angegeben (Änderung -0,18%). Für das NPH Insulin dagegen steigt der HbA_{1c} von 7,17 auf 7,49 (Änderung +0,32), es wird allerdings eine Änderung von -0,22% angegeben. Nach unseren Informationen beträgt der Baseline HbA_{1c} Wert unter NPH Insulin 7,71.

Das Verzögerungsprinzip von Insulin glargin wurde im vorliegenden Vorbericht vom 02.07.2009 falsch beschrieben: „Als Resultat ist Insulin glargin im sauren Milieu löslich, im physiologischen pH-Wert des Subkutangewebes bilden sich schwer lösliche Kristalle.“. Das erscheint unverständlich, zumal es im Abschlussbericht A05-03 vom 26.02.2009 korrekt heißt: „Als Resultat ist glargin im sauren Milieu löslich, im physiologischen pH des Subkutangewebes bildet sich ein homogenes Mikropräzipitat in der Art eines Gels.“

4.3 Individual Patient Data

Der Vorbericht diskutiert die Bedeutung der Metaanalysen von Singh [Singh, CMAJ 2009] und Monami [Monami, Diabetes Obes Metab 2009] kurz an, ohne diese weitergehend für die Bewertung zu nutzen.

Insbesondere der Einschluss von Studien mit kürzerer Studiendauer ist aus unserer Sicht ein wichtiger Aspekt, der für eine Berücksichtigung dieser Metaanalysen spricht. Die Arbeit von Mullins 2007 [Mullins, Clin Ther 2007] wurde im vorliegenden Berichtsplan nicht berücksichtigt, da „insbesondere verschiedene Therapieschemata in einer Analyse zusammengefasst sowie Studien mit kürzerer Studiendauer als im vorliegenden Bericht eingeschlossen“ wurden (S. 256 Vorbericht). Weiter heißt es: „Eine differenzierte Aussage im Sinne dieses Berichts ist aus dieser IPD-Analyse

daher nicht ableitbar. Dies allein führte dazu, dass diese IPD-Meta-Analyse nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurde.“ Dabei ist eine Einbeziehung der Daten im Sinne der Berücksichtigung der „best available evidence“ dringend zu fordern. Sollten wie im Vorbericht konstatiert, die Daten für eine Bewertung nicht ausreichen, sind wir als Hersteller von Insulin glargin bereit, die Daten entsprechend aufbereitet zur Verfügung zu stellen.

4.4 Einführung einer adjustierten Entscheidungsgrenze

In der vom IQWiG herangezogenen Arbeit von Wood et al. wurde die Frage bearbeitet, inwieweit eine Verblindung bei der Durchführung von klinischen Studien das Ergebnis von späteren Meta-Analysen beeinflusst. Dazu verglichen sie 314 Studien ohne Verblindung mit 432 Studien mit Verblindung und fanden keinen signifikanten Einfluss (OR 0,93; 95%CI 0,83-1,04). Eine von mehreren Analysen der Wood-Arbeit [Wood 2008] war der Vergleich von in der Arbeit willkürlich gewählten Definitionen von objektiven bzw. subjektiven Endpunkten. Nur in solchen Studien mit subjektiven Endpunkten fand sich ein Hinweis auf günstigere Ergebnisse bei nicht-verblindeten Studien. Das Verhältnis der Odds Ratios betrug im Mittel 0,75. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt der wahre Wert für diesen Schätzer zwischen 0,61 und 0,82. Allerdings war die Heterogenität dieses Effektes zwischen den einzelnen Studien beträchtlich bis hin zu vollständig fehlendem Effekt, was die behauptete Validität eines solchen gemittelten Wertes weiter in Frage stellt. Die Autoren schreiben zu dieser Heterogenität, dass das Ausmaß der Verzerrung (Bias) zwischen den Meta-Analysen stark variierte und dass in den Situationen, in denen Bias wahrscheinlich ist, die Größe dieses Effektes unvorhersagbar sei („... in situations when bias is likely the size of such bias is unpredictable“).

Da diese Abweichung nur bei Studien mit von Wood [Wood 2008] als subjektiv eingestuftem Endpunkt nachweisbar war, wird die Definition von Subjektivität in der Arbeit von Wood relevant: „... included patient reported outcomes, physician assessed disease outcomes (such as vascular events, pyelonephritis, or respiratory distress syndrome), measures combined from several outcomes, and withdrawals or study dropouts. When different methods of outcome assessment were used in different trials in the same meta-analysis we classified the review according to the most subjective method.“

Der Teil dieser Setzung, den Gesamtcharakter eines Endpunktes durch den subjektivsten Teilaspekt bestimmen zu lassen, übersieht, dass dies nur bei einer Booleschen ODER-Verknüpfung gerechtfertigt wäre. In dem hier vorliegenden Fall entspricht der Algorithmus jedoch einer UND-Verknüpfung, d.h. es sind nur solche Hypoglykämien in die Bewertung überhaupt einbezogen worden, die durch eine Blutzuckerbestimmung objektiviert worden sind. Das heißt, es sind ausschließlich solche Hypoglykämien berücksichtigt worden, die neben der subjektiven Wahrnehmung auch objektiv pathologische Laborwerte aufwiesen, der entsprechende Schwellenwert war vom IQWiG vorgegeben. Die Grundannahme der Wood-Arbeit (Subjektivität) ist hier also nicht erfüllt. Folgerichtig hätte, selbst wenn man der Argumentation des IQWiG folgt, die adjustierte Grenze auf diese Gruppe nicht angewendet werden dürfen. Stattdessen hätte dies auf die Gruppe aller subjektiven Hypoglykämien unabhängig von deren laborchemischer Bestätigung angewandt werden müssen.

Ein weiterer wesentlicher Kritikpunkt an der Verwendung von Wood et al [Wood 2008] als Grundlage einer Adjustierung auch solcher Variablen, die aus eher subjektiven und eher objektiven Komponenten zusammengesetzt sind, ist die Tatsache, dass die empirische Basis der Wood-Arbeit für diese von Wood et al. „combined“ genannten Endpunkte empirisch mit nur ca. 1 % der untersuchten Studien viel zu klein ist, um irgendwelche Aussage und Ableitungen zuzulassen.

Überhaupt ist die Verkürzung der „Subjektivität“ bzw. „Objektivität“ auf eine dichotome Variable eine Annahme, die derjenige, der sie vornimmt, zunächst hätte validieren müssen. Dies ist relevant für das ganze Konstrukt der adjustierten Grenze, da diese Adjustierung bei einer kontinuierlichen oder anderen nicht-dichotomen Adjustierungsvariable anders hätte erfolgen müssen. Völlig willkürlich ist auch die Annahme, der postulierte „Subjektivitätsbias“ ginge immer in dieselbe Richtung und sei unabhängig davon, ob es sich um eine Überschätzung von Wirkung oder von Nebenwirkung handele. Vielmehr ist die Annahme gut begründet, dass die Überschätzung eines positiven Effektes einer experimentellen Therapie mit der Überschätzung der Nebenwirkungen einher geht. Dann hätte die adjustierte Grenze bei einem Nebenwirkungsaspekt wie den hier zur Rede stehenden Hypoglykämien aber auf die Gegenseite verschoben werden müssen, was den positiven Effekt von Insulin Glargin gegenüber Humaninsulin sogar noch verstärkt und nicht negiert hätte.

Die Annahme, auch bei Nebenwirkungen die Adjustierungsgrenze in dieselbe Richtung zu verschieben wie bei positiven Wirkungen, ist willkürlich, antiintuitiv, widerspricht der Erfahrung und hätte vorab einer wissenschaftlichen Validierung bedurft. Da dies nicht erfolgt ist und hier stattdessen ein Vorgehen gewählt wurde, das wissenschaftlich nicht etabliert ist, ist das Ergebnis des Vorberichts durch eine Vielzahl ungeklärter Frage und Grundannahmen belastet.

Methodische Probleme zur Sicherung der internen und externen Validität meta-epidemiologischer Untersuchungen zwingen bei der Arbeit von Wood [Wood 2008] zu einer vorsichtigen Interpretation der Ergebnisse. Dies gilt vor allem bei der Übertragung der Ergebnisse in einen allgemeinen Rahmen zur Bewertung von Therapieoptionen. Relevante Confounder wie etwa das Veröffentlichungsjahr der Studie wurden nicht berücksichtigt. Dies ist wichtig, da das Veröffentlichungsjahr und die methodische Qualität der Studien miteinander verknüpft sind, da die Qualitätsstandards wie auch die biometrische Qualität selbst der klinischen Studien in den letzten Jahren und Jahrzehnten sukzessive erhöht wurden, so dass das Alter der Studie hier mit dem Confounder Studienqualität assoziiert ist. Die Wood-Arbeit kann deshalb nicht eindeutig schließen, dass die gemittelte Abweichung durch die Subjektivität des Endpunktes determiniert war, alternativ kann nämlich die ebenfalls mit dem Alter der Studie assoziierte Studienqualität die entscheidende Determinante sein.

Die Autoren selbst diskutieren ihre Ergebnisse kritisch:

- Es könnte Confounding vorliegen, da nur eine bivariate Analyse mit einer weiteren Eigenschaft durchgeführt wurde und der Einfluss anderer möglicher Eigenschaften nicht mehr untersucht werden konnte.
- Die Zuordnung der Eigenschaften einer Studie kann möglicherweise die Studienrealität aufgrund des schlechten Reporting-Standards nicht adäquat wiedergeben. Damit hat man einen Meßfehler und dieser wird im statistischen Modell nicht berücksichtigt.

Das IQWiG führte eine sogenannte „adjustierte Entscheidungsgrenze“ bei der Bewertung von Behandlungseffekten erstmals im Abschlussbericht Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 19. März 2009 ein [IQWiG 2009]. Damit wurde vom IQWiG der Bereich des allgemein akzeptierten

internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin verlassen und methodisches absolutes Neuland betreten. Da dieses geplante Vorgehen im damaligen Vorbericht keine Erwähnung gefunden hatte, war eine Stellung und wissenschaftliche Erörterung bislang nicht möglich. Stärken und Schwächen des Verfahrens sind in der Fachliteratur noch nicht diskutiert und das vorgeschlagene Verfahren ist als solches in der Fachliteratur noch nicht formuliert worden.

Die methodische Grundlage zur Quantifizierung der Effekte von Studieneigenschaften auf den Effekt der Behandlung ist die Arbeit von Sterne et al. [Sterne 2002]. Sie erweiterten das Modell im Sinne von Siersma et al. [Siersma 2007], um Confounding zwischen einzelnen Eigenschaften zu analysieren. Eine weitere Arbeit von Wenton et al [Wenton 2009] war zum Zeitpunkt der Wood Publikation noch nicht veröffentlicht. 3 der 4 genannten Arbeiten stammen aus einer Arbeitsgruppe bzw. unter wesentlicher Überschneidung der Autorengruppen.

Damit kann man festhalten, dass sich die Entwicklung der Methoden zur Abschätzung der Bias-Effekte im Rahmen meta-epidemiologischer Analysen klinischer Studien noch nicht in einer Reihe robuster und bewährter Verfahren konsolidiert hat. Darüber hinaus fehlt neben einer bewährten methodischen und empirischen Grundlage eine sorgfältige und kritische Erprobung in der Realität.

Der vom IQWiG auf Basis der Arbeit von Wood festgelegte Schwellenwert von 0,75 lässt die Heterogenität des für eine Meta-Analyse spezifischen Bias außer Acht und führt in einer nicht zu unterschätzende Reihe von Meta-Analysen zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes. Leider liegt für offene Studien mit subjektivem Endpunkt keine objektive Quantifizierung der Fehlklassifikation von Meta-Analysen vor. Ein Klassifikationsverfahren, dessen Güte jedoch nicht beschrieben werden kann, kann in der Praxis nicht eingesetzt werden.

Daneben begeht das IQWiG bei der Anwendung des Verfahrens einen sachlichen Fehler. Die Definition des subjektiven Endpunktes wird naiv aus der dem Verfahren zugrunde liegenden Originalarbeit übernommen. Dabei findet durch das IQWiG anhand der vorliegenden Literatur keine kritische Diskussion der möglichen Objektivität einer durch den Patienten selbstberichteten Blutzuckermessung statt. Dabei wird die Objektivität der Blutzuckerselbstmessung durch den Patienten ignoriert. Diese wurde in verschiedenen Validierungsstudien zu den verwendeten Instrumenten belegt [Weise 2008; Larbig 2003]. Zusammenfassend lässt sich sagen,

dass aktuelle Blutzuckermessgeräte als auch die Gerätegeneration vor 5 Jahren sowohl im Bereich < 70 mg/dl als auch < 100 mg/dl ausreichend genaue Werte im Vergleich einer Labormethode geliefert haben. Aussagen zu bestätigten Hypoglykämien können daher als valide und objektiv angesehen werden. Weiterhin belegen die Validierungsstudien die Einhaltung der Mindestgenauigkeit der Messergebnisse nach ISO 15197 2003 (Seite 29 f) [Deutsche Norm 2003].

4.5 Fehlende Festlegung der Studienabbrucherquote im Berichtsplan

In der Bewertung der Studien wurde im Vorbericht die Zahl der Studienabbrucher bzw. deren Quote beschrieben und bewertet. Diese Bewertung war allerdings im Berichtsplan zum Vorbericht nicht vorgesehen. Die Rate der Abbrucher wurde insbesondere in den Studie 4010 und 4019 hervorgehoben (2-3x so häufig Studienabbruch unter NPH-Insulin). Es ist unzulässig, nachträglich zusätzliche das Ergebnis maßgeblich beeinflussende Festlegungen zu treffen. Zudem fehlen Belege für die vom IQWiG willkürlich festgelegten Quoten vollständig. Internationale Guidelines in diesem Kontext legen keine diesbezüglichen Grenzen fest [EMEA 1998; EMEA 2001; EMEA 2007; EMEA 2009b; FDA 2006].

4.6 Effektgröße bei Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit nicht vorab festgelegt

Ab Seite 163 werden die Ergebnisse der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ab Seite 176 die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit vorgestellt. Zunächst ist festzuhalten, dass der verwendete W-BQ12 in allen studientelevanten Sprachen validiert ist.

Auf Seite 172 heißt es „Der Gesamtscore des W-BQ12 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin glargin (p = 0,048). Da kein Streuungsmaß vorhanden war, konnte keine Einschätzung mittels Hedges' g bezüglich der Relevanz des Effekts vorgenommen werden. Aufgrund des p-Wertes ist jedoch davon auszugehen, dass die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls nicht oberhalb der Relevanzschwelle von 0,2 liegt.“ Diese Ergebnisdarstellung ist im Vorfeld (Berichtsplan) nicht eindeutig prädefiniert und unterliegt einer gewissen Beliebigkeit.

Auf Seite 190 heißt es zur Behandlungszufriedenheit: „In der Studie (3001) trat für die Dimension Behandlungszufriedenheit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin glargin auf. Die Berechnung des Hedges' g ergab einen Wert von -0,26 (95 %-KI [-0,44; -0,09]) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von -0,2 lag. [...]Selbst bei alleiniger Betrachtung der statistisch signifikanten Studie 3001 zeigte sich allerdings kein hinreichend großer Effekt, um von einem relevanten Unterschied zugunsten von Insulin glargin ausgehen zu können.“ Auch hier ist eine Grenzziehung zwischen Signifikanz und Relevanz nicht möglich, da die Schwelle für die Relevanz weder im Vorfeld festgelegt noch genannt wurde.

4.7 Berücksichtigung der Applikationsfrequenz

Ausweislich von Tabelle 20 auf Seite 59 wurde in der Studie 1372 die zweimalige Gabe von Insulin Detemir mit der einmal täglichen Gabe von Insulin glargin verglichen. In der Studie 1430 wurde Insulin glargin ebenfalls einmal appliziert, nur ein Teil der Patienten mit Insulin Detemir erhielt allerdings eine zweimal tägliche Gabe, die anderen nur abends. In der Abbildung 7 auf Seite 107 wurden die beiden Studien dann in einer Meta-Analyse gepoolt. Wir halten dieses Poolen für nicht gerechtfertigt.

Eine konsistente Vorgehensweise zur Berücksichtigung der Applikationsfrequenz in der vorliegenden Übersicht halten wir für unabdingbar.

5. Literatur

- [1] Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. 2005
- [2] Chase HP, Arslanian S, White NH, Tamborlane WV; Insulin Glargine Versus Intermediate-Acting Insulin as the Basal Component of Multiple Daily Injection Regimens for Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr* 2008 Oct; 153 (4): 547-53
- [3] Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009 Jul 15. [Epub ahead of print]
- [4] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Jul 2. [Epub ahead of print]
- [5] Danne T, Beyer P, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Holterhus PM, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M, Ziegler R. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie* 2008; 3 Suppl 2. S181-S185
- [6] Deutsche Norm. Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik: Anforderungen an die Blutzucker Systeme zur Eigenanwendung beim Diabetes mellitus (ISO 15197:2003). Deutsches Institut für Normung, Berlin, Mai 2004
- [7] European Medicines Agency. CHMP: Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. London, 2009b; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/177699endraft.pdf>; [Zugriff: 04.08.2009]
- [8] European Medicines Agency. CHMP: Recommendations for the revision of the points to consider on missing data (CPMP/EWP/1776/99). London, 2007; www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/43998007en.pdf; [Abruf: 05.08.2009]
- [9] European Medicines Agency. CPMP: Points to consider on missing data. London, 2001; www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/177699EN.pdf; [Zugriff: 04.08.2009]
- [10] European Medicines Agency. ICH Topic E9. Statistical principles for clinical

- trials. Note for guidance on statistical principles for clinical trials. London, 1998; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036396en.pdf>; [Abruf: 05.08.2009]
- [11] European Medicines Agency. Note for guidance on clinical evaluation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf> [Zugriff 04.08.2009]
- [12] European Medicines Agency. Press Release European Medicines Agency update on safety of insulin glargine. London, 23.07.2009a; <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/47063209en.pdf>; [Zugriff: 04.08.2009]
- [13] Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009 Jun 30. [Epub ahead of print]
- [14] Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Karges B, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M, Podeswik A, Stachow R, von Sengbusch S, Wagner V, Ziegler R. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. 1. Auflage, Version 1.0 vom 09.04.2009
- [15] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
Abschlussbericht; Auftrag A05-03, 26.02.2009
- [16] Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009 Jul 9. [Epub ahead of print]
- [17] Larbig M, Forst T, Mondok Am Forst S, Pfützner A. Investigation on the accuracy of the blood glucose monitoring device Prestige IQTM, *Diabetes Nutrition & Metabolism* 2003; 16: 257-261
- [18] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes*

- Metab. 2009 Apr;11(4):372-8.
- [19] Mullins, P., et al., Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther, 2007. 29(8): 1607-19
- [20] Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. Lancet. 2009 Jul 17. [Epub ahead of print]
- [21] Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. Diabetologia. 2009a Jun 13. [Epub ahead of print]
- [22] Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. Diabetologia. 2009b Jul 16. [Epub ahead of print]
- [23] Siersma V, Als-Nielsen B, Chen W, Hilden J, Gluud LL, Gluud C
Multivariable modelling for meta-epidemiological assessment of association between trial quality and treatment effects estimated in randomized clinical trials. Statistics in Medicine 2007; 26: 2745-2758
- [24] Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ. 2009 Feb 17;180(4):385-97.
- [25] Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? Diabetologia. 2009 Jul 14. [Epub ahead of print]
- [26] Sterne JA, Jüni P, Schulz KF, Altman DG, Bartlett C, Egger M
Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in meta-epidemiological research
Statistics in Medicine 2002; 21: 1513-1524
- [27] U.S. Food and drug administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling

claims; draft guidance. 2006.

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/06d-0044-gdl0001.pdf>; [Zugriff: 05.08.2009]

- [28] Weise A, Scherzer J, Grenningloh M, Schöndorf T, Hauth W, Lipfert B, Forst T, Pfützner A. Genauigkeit des Blutzuckermessgerätes Stada Glucocheck im Vergleich zu anderen Geräten. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2008; 35-31
- [29] Welton NJ, Ades AE, Carlin JB, Altman DG, Sterne JAC
Models for potentially biased evidence in meta-analysis using empirical based priors. *JRSS A* 2009; 172: 119-136
- [30] White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV; 4030 Study Group.
Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(3): 387-93. Epub 2008 Dec 23
- [31] Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008 Mar 15;336(7644):601-5

A 1.6 Verbandforschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

Thole, Henning

Wahler, Steffen, Dr. med.

Weidenauer, Holger

Adresse:

Henning Thole

Verbandforschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hansvogteiplatz 13

10117 Berlin

Stellungnahme zum Vorbericht „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“

3. August 2009

Einleitung

Am 02.07.2009 wurde der Vorbericht „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Wir nehmen die Möglichkeit der Stellungnahme gerne wahr, da der Bedarf an Änderungen des Vorberichts erheblich ist.

Der Vorbericht macht deutlich, dass ein Scoping Prozess zu Beginn des Verfahrens eine Vielzahl von Unstimmigkeiten hätte klären können. Schon bei den vorangegangenen Bewertungen durch das IQWiG hätte ein Scoping Prozess der Vereinfachung und Beschleunigung des Verfahrens gedient. Die Unstimmigkeiten, die dringender Nachbearbeitung bedürfen, werden nun in folgenden Abschnitten detailliert benannt und Nachbesserungen aufgezeigt.

Unklare Aufteilung und intransparente Umsetzung des G-BA Auftrags durch das IQWiG

Es bleibt weiterhin die Inkonsistenz der verwandten Therapieoptionen innerhalb verschiedener Nutzenbewertungen im gleichen Anwendungsgebiet. Der eingeschränkte und eindimensionale Vergleich zwischen Insulinanaloga und Humaninsulin und der beiden Insulinanaloga untereinander führen dazu, dass die Behandlungsoptionen der Versorgungswirklichkeit nicht vollständig abgebildet werden und daher eine Evaluation der Behandlung des Diabetes mellitus durch diese Selektion nicht möglich ist.

Im Gegensatz dazu steht der Glitazone-Auftrag A05-05A, wo „jegliche andere, in Deutschland zugelassene und verfügbare Blutzucker senkende, medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung oder Placebo“¹ zum Vergleich zu gelassen werden. Durch feh-

¹ IQWiG: Amendment 3 zum Berichtsplan, *Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*, S.6, [http://www.iqwig.de/download/A05-05A_Berichtsplan_Amendment_3_Glitazone.pdf; Zugriff 25.07.2009 11:15]

lende Transparenz ist der Ausschluss dieser Option nicht nachvollziehbar und entbehrt jeglicher Logik.

Seite 2/5

Folglich ist auch die getrennte Betrachtung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 getrennt voneinander nicht verständlich. Der Auftrag des G-BA beinhaltet keine Aufforderung zur getrennten Betrachtung der beiden Typen des Diabetes mellitus, wodurch diese getrennte und, im Vergleich zu anderen Bewertungen dieser Indikation inkonsistente Betrachtungsweise nicht nachvollziehbar ist und jeglichen Transparenzgrundsätzen entbehrt. Entgegen den Anforderungen des § 35 b Abs. 1 S. 6 SGB V finden sich neben der nur groben Beauftragung zu dieser Nutzenbewertung keine Aufzeichnungen über die stattgefundene Auftragskonkretisierung zwischen G-BA und IQWiG gemäß der VO des G-BA.²

Dies ist insbesondere deswegen von Bedeutung, als der Auftrag zwischen G-BA und IQWiG bereits vorab, d.h. **vor** der eigentlichen Beauftragung,³ im Binnenverhältnis zwischen G-BA und IQWiG konkretisiert wurde, ohne dass entsprechende Unterlagen im Verfahrensverlauf veröffentlicht wurden. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum und an welchen Stellen der konkretisierte Auftrag ggf. nur die Meinung des IQWiG darstellt. Ferner finden sich keinerlei Informationen zur Teilnahme von IQWiG-Mitarbeitern an Sitzungen des Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, weder im IQWiG-Vorbericht, noch in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan. Da die IQWiG-Mitarbeiter im Rahmen einer „Soll“-Regelung an den Sitzungen des UA AM beteiligt werden, muss hier aber von einer ständigen Anwesenheit ausgegangen werden.⁴

Das IQWiG vergleicht in der *Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan*⁵ seine Vorgehensweise auch mit dem englischen NICE Institut⁶ und dem kanadischen CADTH⁷ und deren HTA zu Langwirksamen Insulinanaloga, die jedoch die Bewertung von Typ 1 und 2 in einem Arbeitsprozess leisten, was auch in dieser Frage den internationalen Alleingang des IQWiG unterstreicht.

² G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 3, § 10 Abs. 2 in Verbindung mit Abschnitt 2, § 5 Abs. 4

³ IQWiG-Abschlussbericht, S. 7

⁴ G-BA-Geschäftsordnung, Abschnitt D, § 19 Abs. 4

⁵ IQWiG Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan, S.11, [http://www.iqwig.de/download/A05-01_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_V_1_0.pdf; Zugriff 25.07.2009 12:35]

⁶ 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

⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologie in Health, [http://www.cadth.ca/media/pdf/341b_Long-acting-insulin_tr_e.pdf; Zugriff 22.07.2009 9:52]

Ignorierung internationaler methodischer Standards

Das IQWiG führt in seiner Stellungnahme zum Berichtsplan auf, es halte sich an internationale Standards bei den Evidenzhierarchien, obwohl es keine internationalen Standards zur Heranziehung anderer Studien als RCTs gäbe. Es wird zwar erwähnt, dass laut Royle et al.⁸ „in der überwiegenden Zahl der Fälle“ zur Nutzenbewertung ausschließlich RCTs verwendet werden, es bleibt aber unerwähnt, dass 45% der HTA-Informationen aus non-RCTs stammen.

Der G-BA beschreibt in seiner Verfahrensordnung, dass er in Arzneimittelbewertungen das Prinzip der „bestverfügbaren Evidenz“ anwendet und so, abhängig von der Fragestellung, nicht nur sogenannte Level-I-Evidenz (u.a. randomisiert-kontrollierte Studien, RCT) in die Analysen einbeziehen will.⁹ Der G-BA stellt damit auf das international konsentiert Vorgehen ab, die Evidenz in Abhängigkeit vom jeweils betrachteten Outcome zu suchen (sog. PICO-Schema¹⁰), und dabei die Suche bis zu dem Evidenzlevel auszuweiten, an dem ausreichend Evidenz für den jeweils betrachteten Outcome verfügbar ist („bestverfügbare Evidenz“). Das IQWiG hat sich gemäß der Verfahrensordnung des G-BA an die Vorgaben der VO des G-BA zu halten.¹¹ Das IQWiG missachtet jedoch dieses Prinzip und damit gleichzeitig auch die Maßgabe des SGB V nach Einhaltung „internationalen Standards der EbM.“.

Trotz der Kritik am Berichtsplan 2.0, im Hinblick auf die „data driven questions“, blieb das IQWiG eine Beantwortung folgender Fragen schuldig:

- Was sind die Gründe für die Änderungen des Berichtplans?
- Waren diese Änderungen vor oder nach der Datensichtung?

Es besteht daher nach wie vor die Möglichkeit, dass hier Änderungen des Berichtplans unter Kenntnis der Ergebnisse erfolgt sind und man kann an dieser Stelle von einer datengetriebenen post-hoc-Analyse ausgehen. Diese Annahme wird auch durch die nachträgliche Einführung einer weiteren Sensitivitätsanalyse bei Studien mit einer Behandlungsdauer von mehr als sechs Monaten gestützt.

⁸ 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.

⁹ G-BA-VO, Kapitel 4, Abschnitt 2, Titel 2; § 7 Abs. 1-5

¹⁰ Bekkering GE, Kleijnen J. Procedures and methods of benefit as-sessments for medicines in Germany. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2008 Dec; 133 Suppl 7:S225-46.

¹¹ G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 4, § 16 Abs. 2

Der Vorbericht zeigt auf, dass das IQWiG sich weiterhin nicht an seine gesetzlich festgelegte Aufgabe hält, sich an internationalen Standards zu orientieren. Vielmehr wird versucht, eigene methodische Wege zu beschreiten.

Fehlende Werte bei Patient-reported Outcomes (PROs)

Der Einbezug von Patient-reported Outcomes (PROs) ist internationaler Standard und ein wichtiges Instrument der Nutzenbewertung. Dabei bilden PROs nur einen Überbegriff für verschiedene Parameter, die jedoch alle separat evaluiert werden sollten (Patientenzufriedenheit, Therapiezufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens...). Dabei stellen vor allem die bei PROs fehlenden Daten und der Umgang mit ihnen ein Problem dar. Diese fehlenden Daten und auch der Umgang mit fehlenden Daten an anderer Stelle müssen gesondert ausgewiesen und a priori festgelegt werden, um einem Bias schon frühzeitig begegnen zu können. Die EMA beschreibt in Ihrer „Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials“¹² vom April 2009 den Umgang mit fehlenden Daten bei klinischen Studien. Sie empfiehlt folgende, klassische statistische Methoden:

- Single Imputation Method
- Mixed Models, Multiple Imputation Method and Generalized Estimating Equations
- Survival Analysis
- Responder Analysis

Bei PROs sind daher besondere statistische Verfahren zu beachten und sollten schon im Berichtsplan 1.0 benannt werden.

Fazit

Der Vorbericht des IQWiG zu „Langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ1“ weist trotz Stellungnahmen zum Berichtsplan weiterhin erhebliche Mängel auf. Entscheidende Fragen bleiben weiterhin offen.

Zentraler Kritikpunkt ist die intransparente Arbeit und Kooperation zwischen IQWiG und G-BA, das an einem neutralen Bewertungsprozess zweifeln lässt, da der Ursprungsauftrag des G-BA weiterhin unbegründete Einschränkungen durch das IQWiG erfährt und daher auch die gesetzlich geforderte Verfahrenstransparenz nach §35b Abs.1 in Frage gestellt werden kann.

¹² Emea Committee for Medicinal Products for Human Use, S. 1-13, [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/177699endraft.pdf; Zugriff 25.07.2009 14:05]

Die prinzipiell in dieser Bearbeitung angewandte Trennung und separate Betrachtung der Behandlungsfelder Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sind nicht nachvollziehbar und unzureichend begründet. Auch der eingeschränkte Vergleich zwischen Analoga und Humaninsulin oder der Analoga untereinander spiegelt in keinsten Weise die Versorgungswirklichkeit wider und ist im Hinblick auf das Bewertungsverfahren A05-05A zu Glitazonen, in dem es heißt, dass „jegliche andere, in Deutschland zugelassene und verfügbare Blutzucker senkende, medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung oder Placebo“¹³ zum Vergleich zu gelassen werden, ebenfalls nicht nachvollziehbar. Dadurch werden wichtige Therapieformen wie Insulinpumpentherapie und konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulinen nicht berücksichtigt, die eine wichtige Rolle in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 spielen.

Die Aspekte der „Patient Related Outcomes“ (PROs) bedürfen der weiteren Konkretisierung und die Verwendung angemessener statistischer Verfahren, auch beim Umgang mit fehlenden Daten.

Bedingt durch die noch offenen Fragen aus dem Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan ergeben sich eine Reihe von Unklarheiten. Diese sind vor allem relevant für die Umsetzung des Berichtes in einen Beschluss des G-BA, und hier taucht wegen der Beschränkungen in der Evidenzbasis und in der Anwendung der Methoden des Berichtes ein absehbar großes Problem für die Versorgung von chronisch Kranken Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 auf. Der Vorbericht ist daher in Bezug auf die adressierten Defizite zu überarbeiten.

Berlin, 3. August 2009

¹³ IQWiG: Amendment 3 zum Berichtsplan, *Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*, S.6, [http://www.iqwig.de/download/A05-05A_Berichtsplan_Amendment_3_Glitazone.pdf; Zugriff 25.07.2009 11:15]

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Chantelau, Ernst, Prof. Dr. med.

Adresse:

Holthorster Weg 16

28717 Bremen

E.Chantelau, Bremen

Stellungnahme zum Vorbericht A05-01 Langwirkende Insulinanaloga bei Typ-1 Diabetes mellitus

Die „Gegenüberstellung Nutzen- und Schadenaspekte“ (S.4 des Vorberichts) ist unvollständig.

Effekte von Lantus bzw. Levemir auf die Zellproliferation sind bisher - präklinisch- nicht ausreichend untersucht

Zu **Lantus®** sind aktuell verschiedene Untersuchungsergebnisse publiziert und diskutiert worden. Die vom Hersteller vorgelegte toxikologische Prüfung (Stammberger et al., International Journal of Toxicology 2002;21:171-179) wurde aktuell vom Präsidenten des BfArM, Prof. Löwer, als unzureichend eingeschätzt (13.7.09 1.Deutsches Fernsehen, Sendung FAKT). Die EMEA hat den Hersteller beauftragt, weitere Untersuchungen zur Unbedenklichkeit von Lantus bei Krebserkrankungen zu initiieren; darüber hinaus prüft die EMEA die Zusammenarbeit mit Universitätsinstituten in dieser Frage (Press release EMEA update on safety of insulin glargine, 23.7.09). Untersuchungen an Krebsgeweben sind nicht bekannt und sollten m.E. dringend vorgelegt werden..

Zu **Levemir®** sind gesicherte Untersuchungsergebnisse bezüglich wachstumsfördernder Eigenschaften nicht bekannt. Ein Standard-Karzinogenitätstest über 2 Jahre (Tierversuch) wurde nicht durchgeführt (EMEA, Scientific Discussion Levemir, 2004, S. 28)

Eindeutige Zellkultur-Assays in Albumin-freiem Medium liegen nicht vor (Kurtzhals 2000). In Albumin-haltigen Zellkulturen erhobene Befunde wurden rechnerisch korrigiert: „the albumin-corrected mitogenic potency was 9% in CHO-K1 cells, 15% in human mammary cancer fibroblasts (MCF-7 cells), 11% in human osteosarcoma cell-line, and 25% in L6-hIR cells. Based on these data, the mitogenic potency of insulin detemir seems to be reduced relative to human insulin...“ (EMEA Scientific Discussion Levemir, 2004). Nicht mitgeteilt wurden die Konzentrationen, in denen Levemir in diesen Zellkulturen untersucht wurden.

Saos/B10 Zellen zeigten in Albumin-haltigem Medium die halbmaximale Proliferationssteigerung (DNA-Synthesesteigerung) bei 1000 nmol Levemir, verglichen mit Humaninsulin (10 nmol) und IGF-1 (0.1 nmol) , aber: „it is noted that in the case of insulin detemir, the maximum level of DNA synthesis was not reached within the tested concentration range because of the low mitogenic potential and high degree of albumin binding of this analog“ (Kurtzhals 2000)

Wegen dieser Eigenschaft von Levemir, im üblichen Albumin-haltigen Zellkulturmedium nicht sicher anwendbar zu sein, wurde die Wirkung von Levemir auf Insulinrezeptoren und IGF-1 Rezeptoren nicht standardgemäß an üblichen zellständigen Rezeptoren getestet, sondern lediglich an löslichen Rezeptor-Fragmenten [‘soluble insulin receptors’ sIR (Markussen 1996), ‘soluble IGF-1 receptor’ sIGF-IR (Kurtzhals 2000)], die sich in Albumin-freien Puffer-Medien testen lassen (Kurtzhals 2000). Die Wertigkeit dieser Testverfahren ist unklar. An sIR (soluble, extracellular domain of the insulin receptor (Markussen 1996, Kurtzhals 1995, Jonassen 2006)) band demnach Levemir mit einer Affinität von 18%(Kurtzhals 2000) bzw.28% (Jonassen 2006) bzw. 46% (Markussen 1996, Kurtzhals 1995) relativ zu Humaninsulin. An sIGF-IR (soluble extracellular domain of the receptor) band Levemir im Albumin-freien Puffermedium mit einer Affinität von 16% derjenigen von Humaninsulin. Die mitogene Potenz von Levemir wurde folglich nur abgeschätzt, aber nicht ermittelt: „Assuming that only free insulin detemir is biologically active, the mitogenic potency of insulin detemir relative to human insulin corrected for albumin binding was~ 11%. The correction for albumin binding is associated with some uncertainty....“ (Kurtzhals 2000).

Der Albumin-korrigierte Insulinspiegel von Levemir in der Interstitialflüssigkeit des Hundes wurde mit 6 pmol/l angegeben, verglichen mit 106 pmol/l Humaninsulin (Hamilton-Wessler 1999)- bei identischer Wirkung auf die Glukoseaufnahme; wenn es diesbezüglich beim Hund einen Unterschied

der Wirkstärke zwischen Levemir und Humaninsulin gibt, gibt es einen solchen Unterschied auch bezüglich der Zellwachstumsförderung beim Hund bzw. beim Menschen ?

Weitere Veröffentlichungen:

MCF-7 Zellen [im (Albumin-)Serum-haltigen Milieu]: keine stärkere Proliferation mit Levemir (1.5 nmol- 1500 nmol) als mit Humaninsulin, Inkubation 72 h (Shukla 2009).

MCF-10A Zellen [im (Albumin-) Serum-haltigen Milieu] zeigen keine stärkere Proliferation mit Levemir als mit Humaninsulin; 1.5-1500 nmol; Inkubation 72h (Shukla 2009)

PC-3 Zellen [im (Albumin-haltigen Milieu): 14% stärkere Proliferation mit Levemir (100 nmol) als mit Humaninsulin; Inkubation 72h (Weinstein 2008)

MCF-7 Zellen [im Serum-freien Milieu]: 6% stärkere Proliferation mit Levemir (100 nmol) als mit Humaninsulin; Inkubation 72 h (Weinstein 2008)

CHO-K1 Zellen (Chinese Hamster Ovary Cells) [im nahezu Albumin-freien Milieu : 0.02% HSA): mitogene Potenz von Levemir® ist 5.1% derjenigen von Humaninsulin (Kurtzhals 2000)

HCT-116 Zellen [im Serum-freien Milieu]: Apoptose gehemmt (ca.-20%) gegenüber Humaninsulin (Weinstein 2008)

Untersuchungen zur Wirkung von Levemir an Krebsgeweben liegen nicht vor, desgl. zur Wirkung von Levemir auf die IGF-1 Bildung.

Die Effekte weiterer, vom Humaninsulin verschiedener Wirkungen des Levemir sind – präklinisch bzw. klinisch- nicht ausreichend untersucht :

Die Auswirkung der Anreicherung von Levemir in Leber (Hordern 2005, Hennige 2006), Hirn (Hennige 2006, Rossetti 2008), Lymphe (EMA 2004, S.7) sind nicht ausreichend untersucht. Die Auswirkungen des Übertritts von Levemir in die Muttermilch (EMA 2004, S.7) und in die Plazenta (?) sind unbekannt. Die klinischen Effekte der um das 10-fache erhöhten Konzentration von (albumingebundenem und freiem) Levemir im Serum (im Vergleich zur Konzentration von Humaninsulin (Rossetti 2008) bei Diabetikern sind kaum untersucht. Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Levemir in der Schwangerschaft vor. Die klinischen Auswirkungen der –im Vergleich zu Humaninsulin- signifikant veränderten Wirkung von Levemir auf den Fettstoffwechsel von 3T3-L1 Präadipozyten (Böhm 2008) sind nicht untersucht.

Literatur

Böhm A, Staiger H, Hennige AM, Haas C, Machicao F, Häring HU. Effect of insulin detemir, compared to human insulin, on 3T3-L1 adipogenesis. Regul Pept 2008;151:160-163

EMA. Scientific Discussion Levemir. 2004

Hamilton-Wessler M, Ader M, Moore D, Jorgensen PN, Markussen J, Bergman RN. Mechanism of protracted metabolic effects of fatty acid acylated insulin, NN304, in dogs: retention of NN304 by albumin. Diabetologia 1999;42:1254-1263

Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, Kurtzhals P. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting acylated analog of human insulin. Pharmaceutical Research 2004;21:1498-1504

Hennige AM, Sartorius T, Tschritter O, Preissl H, Fritsche A, Ruth P, Häring HU. Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo. Diabetologia 2006;40:1274-1282

Hordern SVM, Wright JE, Umpleby AM, Shojaee-Moradic F, Amiss J, Russell-Jones DL. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. Diabetologia 2005;48:420-426

Jonassen I, Havelund S, Ribel U, Plum A, Loftager M, Hoeg-Jensen T, Volund A, Markussen J. Biochemical and physiological properties of a novel series of long-acting insulin analogs obtained by acetylation with cholic acid derivatives. *Pharmaceutical Research* 2006;23:49-55

Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Kiehr B, Larsen UD, Ribel U, Markussen J. Albumin binding of insulins acetylated with fatty acids. Characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect in vivo. *Biochem J* 1995;312:725-731

Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005

Markussen J, Havelund S, Kurtzhals P, Andersen AS, Halstrom J, Hasselager E, Larsen UD, Ribel U, Schäffer L, Vad K, Jonassen I. Soluble, fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. *Diabetologia* 1996;39:281-288

Rossetti P, Porcellati F, Busciantella Ricci N, Candeloro P, Cioli P, Bolli GB, Fanelli CG. Different brain responses to hypoglycemia induced by equipotent doses of the long-acting insulin analog detemir and human regular insulin in humans. *Diabetes* 2008;57:746-756

Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signalling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocrine Related Cancer* 2009;16:429-441

Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-1 like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:41-49

A 2.2 Jakobus, Jochen

Adresse:

Armenhöferstraße 22a

77871 Renchen

Von: [REDACTED] [mailto:[REDACTED]]
Gesendet: Donnerstag, 9. Juli 2009 15:06
An: berichte@iqwi.g.de
Betreff: A05-01 Langwirksame Insulinanaloga

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit großem Erstaunen habe ich Ihren Vorbericht A05-01 gelesen.
Als Vater eines 5-jährigen Kindes, das an Typ I Diabetes erkrankt ist, gehe ich bei der Interpretation so mancher Studien nicht so sehr von wirtschaftlichen Variablen aus, wie sie es tun.

Ich verstehe unter anderem nicht, wie Sie Studien auf Kinder übertragen, bei denen nur Erwachsene beobachtet wurden.
An Diabetes Typ I erkrankte Kinder unterscheiden sich in hohem Maß von Erwachsenen mit der gleichen Erkrankung.
Diesbezüglich hätte ich von Ihnen mehr medizinischen und sozialen Sachverstand erwartet, aber wirtschaftliche Interessen scheinen Ihnen die objektive Sicht zu versperren.

Mit freundlichen Grüßen

Jochen Jakobus
Armenhöfestr. 22a
77871 Renchen

A 2.3 Neuß, Ute

Adresse:

Sedanstraße 3
81667 München

Ute Neuß
Sedanstr. 3
81667 München
Tel: 0172-8438150

utmue@web.de

U. Neuß • Sedanstr. 3 • 81667 München

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
– IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht A05-01 –
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27

EINGEGANGEN
21. Juli 2009

51105 Köln

IHR ZEICHEN

IHRE NACHRICHT VOM

UNSER ZEICHEN

DATUM
18. Jul 2009

Stellungnahme zum Vorbericht A05-01

Sehr geehrte Damen und Herren,

von einer Typ 1 Diabetikerin mit Erfahrung sowohl mit Human- als auch mit Analoginsulinen nur folgende simple, kurze und nicht wissenschaftliche Stellungnahme (natürlich gibt es noch weitere Zusatznutzenfaktoren, aber ich beschränke mich jetzt auf diesen einen auffälligen Punkt):

- ein NPH-Insulin wie z.B. Protaphan, welches ich noch aus eigener Erfahrung kenne, hat eine Wirkungsdauer von ca. 8 Stunden. Bei einem Typ 1 Diabetiker bedeutet dies, daß er dreimal täglich, exakt alle 8 Stunden, das Basisinsulin spritzen muß, damit es zu keinen Lücken und / oder Überlappungen der Insulinwirkung kommt (was genau exakt alle 8 Stunden bedeutet, muß wohl nicht näher dargelegt werden).
- Lantus (Insulin Glargin) als Beispiel hat eine Wirkdauer von ca. 24 Stunden, das bedeutet eine Spritze täglich für das Basisinsulin.

Und Ihr Fazit ist, daß die langwirksamen Insulinanaloge keinen Zusatznutzen haben? Stichwort Lebensqualität? Beruf? "Normales" Leben?

Als Studienobjekt verweise ich auf meine eigenen Erfahrungen.

Mit freundlichen Grüßen

Ute Neuß



Anlagen