

IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 22

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

**Dokumentation der Stellungnahmen
Separater Anhang zum Abschlussbericht**

Auftrag A05-02
Version 1.0
Stand: 30.03.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 1

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN:

1864-2500

Separater Anhang zum Abschlussbericht A05-02:

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Dieser Anhang ist Teil des Abschlussberichtes „A05-02: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ vom 30.03.2007. Er dokumentiert die zum Vorbericht A05-02 vom 28.08.2006 eingegangenen Stellungnahmen.

Der vollständige Abschlussbericht „A05-02: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ ist publiziert unter <http://www.iqwig.de>.

Inhaltsverzeichnis

DOKUMENTATION DER SUBSTANZIELLEN STELLUNGNAHMEN	6
A. STELLUNGNAHMEN VON FACHGESELLSCHAFTEN, FIRMEN UND VEREINIGUNGEN	7
1. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie e.V. (AGPD)	8
2. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APE)	15
3. Bund diabetischer Kinder und Jugendlicher e.V. (BdKJ)	19
4. Bundesweite Fördergemeinschaft Junger Diabetiker e.V. (BFJD)	23
5. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).....	26
6. Deutscher Diabetiker Bund (DDB).....	27
7. Diabetes-Teens.....	30
8. Diabetiker Initiative A21	34
9. Hamburger Gesellschaft für Diabetes e.V.	41
10. Initiative für den Erhalt tierischer Insuline.....	45
11. Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH (IGES)	48
12. Institut für klinische Forschung und Entwicklung GmbH (IKFE).....	55
13. Interessengemeinschaft betroffener Eltern.....	59
14. Lilly Deutschland GmbH.....	61
15. Novo Nordisk Pharma GmbH.....	73
16. Pharmakotherapieausschuss der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG).....	85
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Dr. Becker)	92
18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Dr. Riederer)	97
19. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA).....	111

B. STELLUNGNAHMEN VON EINZELPERSONEN	116
20. Sandra Bieniek.....	117
21. Prof. Dr. med. Ernst Chantelau	119
22. Franz Eckl.....	121
23. Prof. Dr. med. Andreas Fritsche	125
24. Prof. Dr. med. MBA Kinga Howorka.....	132
25. Dipl.-Ing. Joachim Jäger	136
26. Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann	141
27. Dr. Thomas Kubiak, Dipl. Psych.	147
28. Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal	151
29. Dipl.-Kffr. Ute Lindheimer	157
30. Joachim Manz.....	163
31. Dr. med. Ludwig Merker.....	166
32. Dipl.-Med. Kirsten Praedicow.....	172
33. Prof. Dr. med. Jürgen Sandow	175
34. Prof. Dr. med. Maximilian Spraul	184
35. Mirjam Steigenberger	187
36. Prof. Dr. med. Michael Stumvoll	192
37. Dr. med. Bernd Wegner.....	195

DOKUMENTATION DER SUBSTANZIELLEN STELLUNGNAHMEN

Insgesamt wurden zum Vorbericht A05-02 397 Stellungnahmen abgegeben. Nach Überprüfung der für das Stellungnahmeverfahren geltenden Kriterien wurden 37 Stellungnahmen als substantiell beurteilt. Diese 37 Stellungnahmen sind im Folgenden dokumentiert.

In alle Stellungnahmen kann nach Voranmeldung in den Räumen des Instituts Einblick genommen werden.

A. STELLUNGNAHMEN VON FACHGESELLSCHAFTEN, FIRMEN UND VEREINIGUNGEN

1. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie e.V. (AGPD)

Autoren:

Prof. Dr. med. Paul-Martin Holterhus

Prof. Dr. med. Thomas Danne

Adresse:

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Campus Kiel

Klinik für Allgemeine Pädiatrie

Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

Schwanenweg 20

24105 Kiel



AGPD

**Arbeitsgemeinschaft für
Pädiatrische Diabetologie e.V.**
www.diabetes-kinder.de

Sprecher:

Prof. Dr. med. Thomas Danne
Kinderkrankenhaus auf der Bult
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
Tel. 0511-8115-340 Fax: 0511-8115-344
e-mail: danne@hka.de

29.09.2006

**Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft
für Pädiatrische Diabetologie e.V.**

Vorstand der AGPD: Prof. Dr. T. Danne, Hannover (Sprecher); Dr. J. Etspüler, Kassel; Dr. B. Heidtmann, Hamburg,
Prof. Dr. P.M.Holterhus, Kiel; PD Dr. I. Knerr, Erlangen; Dr. A. Näge, Dresden; Dipl.Psych.A.Podeswik, Augsburg



DEUTSCHE
DIABETES
GESELLSCHAFT



Deutsche Gesellschaft
für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin

AGPD

Arbeitsgemeinschaft für
Pädiatrische Diabetologie e.V.

www.diabetes-kinder.de

Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG zum Auftrag des GBA zur Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Auftrag A05/02

Vorbemerkung:

Das IQWiG zieht in seinem Vorbericht das Fazit, dass es nach den Auswahlkriterien des IQWiG keine auswertbare Datengrundlage für eine Nutzenbewertung einer Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes gibt.

Für die kurzwirksamen Insulinanaloga Insulin Aspart¹ und Insulin Glulisin² liegen auch für die pädiatrische Altersgruppe Daten vor, die belegen, dass es sich in dieser Altersgruppe bei den kurzwirksamen Analoga gegenüber Normalinsulin um unterschiedliche Präparate mit einem unterschiedlichen pharmakokinetischen und –dynamischen Profil handelt.

Schnellwirkende Analoga werden bevorzugt bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, aber auch bei sehr jungen Kindern mit Diabetes in Deutschland eingesetzt³. Dabei ist eine lineare Zunahme der Verwendung von kurzwirksamen Analoga zu sehen (2000: 20%; 2005: 43% der pädiatrischen Patienten), so dass von einer Änderung der gegenwärtigen Erstattungspraxis mindestens die Hälfte aller Kinder und Jugendlichen mit Diabetes in Deutschland betroffen wären. Dies gilt insbesondere auch bei der Insulinpumpentherapie, die zunehmend bei pädiatrischen Patienten eingesetzt wird und mit der sich gegenwärtig ca. 10% der rund 25.000 Kinder und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes behandeln.

In der Nutzenbewertung kommt die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie daher zu grundsätzlich anderen Bewertungen als der Vorbericht des IQWiG. Dies liegt einerseits an methodischen Fehlern bei der Bewertung der vorhandenen Studien sowie andererseits an einer inadäquaten Methodik.

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Die Datengrundlage ist im Vorbericht durch Anwendung nicht sachgerechter Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung beeinträchtigt.

¹ Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. Eur J Pediatr. 2000 Jul;159(7):483-8.

² Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2005 Sep;28(9):2100-5.

³ R. W. Holl, R. Stachow, K.-P. Otto, A. Thon, W. Hecker, A. Dapp, U. Krause, M. Grabert, A. Klinghammer, E. Schober für die DPV-Wiss-Initiative Trends in der Insulintherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes von 1995 bis 2005: Daten der DPV-Initiative. Diabetologie und Stoffwechsel 2006; 1: 252-260

2 Statement zum IQWiG-Vorbericht der AGPD 29.9.2006

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Notwendigkeit des Spritz-Ess-Abstands (SEA)

Der Vorbericht konstatiert auf Seite 101 „Die Frage, ob ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung von Humaninsulin zwingend erforderlich ist, aber für kurzwirksame Insulinanaloga entfallen kann, ist für die Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse von zentraler Bedeutung“. Gerade angesichts der häufig nicht vorhersehbaren Nahrungsaufnahme von Kindern hat sich eine postprandiale Gabe von kurzwirksamen Analoga sowohl bei Schulkindern^{4,5} wie auch bei Kleinkindern bewährt und wird in einer Studie bei 2- bis 6-jährigen Kindern einer präprandialen Gabe von Humaninsulin von den Eltern signifikant bevorzugt⁶. Die Einhaltung eines Spritz-Essabstandes nach Humaninsulin ist aufgrund seines verzögerten Wirkeintritts auch bei Kindern weltweit akzeptierte gängige Praxis⁷.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität nicht im Einklang mit international üblichen Vorgehensweisen

Der fehlende Einschluss der verschiedenen pädiatrischen Studien wiegt aus Sicht der Kinderärzte besonders schwer. Bis zu zwei Drittel aller verwendeten Medikamente werden ohne Zulassung und spezielle Klinische Prüfung für Kinder eingesetzt. Das heißt: Im Gegensatz zu den kurzwirksamen Analoga sind viele Substanzen hinsichtlich ihrer Dosierung, Wirkung und möglichen Nebenwirkungen bei Kindern noch nicht gezielt untersucht worden.

Neben dem limitierten Marktpotential für Arzneimittel in der Pädiatrie bestehen jedoch weitere praktische Probleme bei der Arzneimittelprüfung bei Kindern, die Arzneimittelhersteller davon abhalten, Arzneimittelprüfungen an Kindern vorzunehmen.

Hierzu gehören

- unvorhersehbare Arzneimittelreaktionen,
- nicht erkennbare Spätfolgen,
- schwer vorherzusagende Dosis-Wirkungs-Beziehungen,
- mediko-legale und ethische Problemen bei der Durchführung von Arzneimittelprüfungen bei nicht einwilligungsfähigen Patienten,
- fehlende oder unzureichende Expertise beim Personal in Kliniken und Praxen zur Arzneimittelprüfung nach international anerkannten Richtlinien (Good Clinical Practice/International Conference of Harmonisation, GCP/ICH) sowie
- eine fehlende Infrastruktur für die multizentrische Arzneimittelprüfung in der Pädiatrie.

Daher verdienen die bereits durchgeführten pädiatrischen Studien bei allen Limitationen eine besonders gründliche Prüfung auf klinische Relevanz. Der Nichteinschluss irgendwelcher pädiatrischer Studienergebnisse bleibt daher völlig unverständlich.

Im Ergebnis steht die Nutzenbewertung des IQWiG im Widerspruch zu evidenzbasierten internationalen Leitlinien und Bewertungen. Zum Beispiel kommt der kanadische Bericht CCOHTA⁸ unter Berücksichtigung von 5 Studien mit 1369 pädiatrischen Patienten in der Metaanalyse zu einer signifikanten Reduktion der Hypoglykämien bei kurzwirksamen Analoginsulinen auch bei pädiatrischen Patienten.

Das englische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) kommt in seinem Bericht (full guideline S. 17)⁹ auch zur Empfehlung einer postprandialen Gabe kurzwirksamer Analoga besonders bei kleinen Kindern mit unvorhersehbarer Nahrungsaufnahme.

⁴ Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensen LH; ANA 1200 Study Group. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2359-64.

⁵ Tupola S, Komulainen J, Jääskeläinen J, Sipilä I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18(8):654-8.

⁶ Danne T, Odendahl R, Naeke A, Schimmel U, Szczepanski R, Moeller J, et al. Postprandial insulin aspart is preferred to preprandial human insulin by parents of preschool children with type 1 diabetes [poster]. 65th Annual Scientific Sessions; 2005 Jun 10-14; San Diego. Poster no 2765-PO. Available: <http://scientificsessions.diabetes.org> (accessed 2006 Aug 12).

⁷ ISPAD Consensus Guidelines im Netz: <http://www.d4pro.com/diabetesguidelines/> (Seite 40): Short-acting (soluble, regular) insulin is used as an essential component of most daily replacement regimens as pre-meal bolus injections in basal-bolus regimens (20–30 min before meals)

⁸ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) <http://dev.ccohta.ca/> final draft July, 2006

⁹ NICE: Type 1 Diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults September 2004, ISBN 1-84257-622-4

Vorstand der AGPD: Prof. Dr. T. Danne, Hannover (Sprecher); Dr. B. Heidtmann, Hamburg (Stellvertreterin); Dr. J. Etspüler, Kassel; Prof. Dr. P. M. Holterhus, Kiel; Dr. A. Näge, Dresden; PD Dr. I. Knerl, Erlangen, Dipl. Psych. A. Podeswik, Augsburg

3 Statement zum IQWiG-Vorbericht der AGPD 29.9.2006

Auch die Australischen Pädiatrischen Guidelines kommen zu einer Empfehlung der Verwendung kurzwirksamer Analoga für Kinder mit Typ 1 Diabetes¹⁰, ebenso die Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft¹¹.

3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Grundsätzlich ist in Frage zu stellen, ob ein langfristiger Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga und Normalinsulin in der pädiatrischen Basis-Bolus-Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus wissenschaftlich sinnvoll und ethisch vertretbar ist. Ziel ist die Vermeidung von Spätkomplikationen durch eine im Tagesverlauf normnahe Blutzuckereinstellung. Die Zielerreichung gelingt besser mit Insulinen, die den physiologischen Wirkungseintritts- und -dauerkinetiken angepasst sind. Die kurzwirksamen Analoga sind mit ihrem zeitlichen Wirkungsprofil besser als unverändertes Humaninsulin geeignet, die Insulinspiegel nach Mahlzeiten bei gesunden Kindern nachzuahmen. Angesichts der unterschiedlichen Wirkungskinetik ergeben sich besonders bei pädiatrischen Patienten je nach Tagesablauf und Situation Einsatzmöglichkeiten beider Insulinsorten im Verlaufe des gleichen Tages. Beispielsweise setzen viele Kinder am Morgen Normalinsulin ein, weil damit gleichzeitig für das Frühstück und das (vorhersehbare) Pausenbrot in der 1. Schulpause mit nur einer Insulin-Injektion behandelt werden kann. Im Gegensatz dazu werden andere Mahlzeiten des Tages mit weniger planbarer Kohlenhydratmenge und Zeit eher mit kurzwirksamen Analoginsulin abgedeckt. Insofern sind auch pädiatrische Langzeitstudien mit einem Vergleich beider Insuline gegeneinander schwierig, da häufig beide Arten des Bolusinsulins komplementär und nicht alternativ eingesetzt werden. Diese sich bereits mit gesundem Menschenverstand ergebenden Vorteile kurzwirksamer Analoga werden in anderen Bewertungen, wie dem kanadischen CCOHTA, aufgeführt.¹²

Wie schon bei der Bewertung kurzwirksamer Insuline bei Typ 2-Diabetes berücksichtigt der Vorbericht ausschließlich randomisierte Studien mit international unüblichen Ausschlusskriterien, so dass keine pädiatrischen Studien bei insgesamt 1293 Veröffentlichungen berücksichtigt werden. Dies widerspricht dem Grundsatz der evidenzbasierten Medizin, die jeweils beste verfügbare Evidenz zu nutzen, und unterscheidet das Vorgehen dieses Berichtes bemerkenswerter Weise von dem ebenfalls jüngst veröffentlichten Vorbericht zur Knochenmarktransplantation bei Leukämien.

Es bleibt unbegründet, weshalb das IQWiG bei zwei praktisch gleichzeitig bearbeiteten Bewertungsaufträgen diese zentrale Festlegung uneinheitlich trifft. Die Anwendung des international anerkannten Prinzips der Einbeziehung der besten verfügbaren Evidenz hätte den Einschluss weiterer Studien bewirkt und wie bei NICE, Cochrane und CCOHTA letztendlich zu einer positiven Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes geführt.

Anzahl der eingeschlossenen Studien

Institution	Kinder und Jugendliche
IQWiG 2006	0
Cochrane 2006	5
CCOHTA 2006	8
NICE 2004	7

¹⁰ APEG: Clinical Practice Guidelines for Type 1 Diabetes in Children and Adolescents, ISBN Online 0642826307, Seite 63

¹¹ Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N; American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005 Jan;28(1):186-212: „Children with diabetes often require multiple daily injections of insulin, using combinations of rapid-, short-, intermediate-, or long-acting insulin before meals and at bedtime to maintain optimal blood glucose control. If a large snack is consumed between meals, as often occurs in adolescents in the late afternoon, an extra injection of a rapid-acting insulin may be necessary.“

¹² „In terms of convenience of use, a major theoretical and demonstrated advantage of the short-acting analogs is their quick onset of action allowing their administration immediately before a meal, rather than 30 to 45 minutes before, as with conventional insulin. Furthermore, in younger children, administration of these analogs immediately following a meal has been shown to cause no deterioration in control compared with conventional insulin.“⁴⁰ This may be especially advantageous in the youngster with erratic food intake patterns. This feature alone makes insulin analogs significantly more convenient than the alternatives.“

Vorstand der AGPD: Prof. Dr. T. Danne, Hannover (Sprecher); Dr. B. Heidtmann, Hamburg (Stellvertreterin); Dr. J. Etspüler, Kassel; Prof. Dr. P. M. Hollerhus, Kiel; Dr. A. Näge, Dresden; PD Dr. I. Kner, Erlangen, Dipl.Psych. A. Podeswik, Augsburg

4 Statement zum IQWiG-Vorbericht der AGPD 29.9.2006

Darüber hinaus sind die Eigenschaften der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Routineversorgung nicht zutreffend erfasst worden. So werden diese besonders auch bei Insulinpumpenträgern und bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. In einer Zusammenstellung von 1086 Kinder und Jugendlichen, die in Europa mit einer Insulinpumpentherapie behandelt wurden, verwendeten fast alle pädiatrischen Patienten kurzwirksame Analoga:

Alter	N	Insulin Aspart	Insulin Lispro	Normalinsulin
Unter 6 Jahre	143	87 (61%)	52 (36%)	4
6 bis 12 Jahre	325	197 (60%)	127 (39%)	1
13 bis 18 Jahre	608	296 (49%)	310 (51%)	2

Verwendung kurzwirksamer Insulinanaloga bei CSII bei Kindern¹³

Berücksichtigt man, dass diese Kinder im Durchschnitt 6,5 mal am Tag einen Insulin-Bolus abgaben und Kinder mit häufigerer Bolusgabe ein signifikant besseres HbA1c aufwiesen, so wird deutlich, dass allein schon wegen der Wirkdauer von Normalinsulin eine so flexible Insulintherapie wegen der Überlappung der Insulinwirkung aufeinanderfolgender Insulingaben schwer möglich sein würde.

Weil vorhandene Studien mit Kindern, Jugendlichen und bei Trägern einer Insulinpumpe gänzlich unberücksichtigt geblieben sind, weist der Abschlussbericht auch deshalb große Erkenntnislücken auf. Die Ursache der Nichtberücksichtigung dieser Studien ist neben der Betrachtung ausschließlich randomisierter Untersuchungen der zusätzliche Ausschluss aller Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen. Dies widerspricht der etablierten Vorgehensweise der Zulassungsbehörden und auch des NICE, die für die Bewertung kurzwirksamer Insulinanaloga in Ihren Berichten aus den Jahren 2004 bis 2006 jeweils eine Mindest-Studiendauer von 4 Wochen vorgeben.

Widersprüchlich ist, dass im Vorbericht einerseits Evidenz der höchsten Stufe für den Nutznachweis gefordert wird, an anderen Stellen aber Studienergebnisse in die Bewertung einbezogen werden, die den o.g. Kriterien nicht entsprechen, u.a. eine Studie mit einer Studiendauer von einem Tag¹⁴. Wenn Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden, dann sind diese für den gesamten Bericht einheitlich anzulegen. Das Gebot der Standardisierung wird erneut in eklatanter Weise missachtet und führt zu Bewertungsergebnissen, die nicht im Einklang mit Resultaten anderer Untersuchungsgruppen stehen.

Bewertung amtlicher Texte erforderlich

Es ist sehr zu begrüßen, wenn zunehmend Texte aus amtlichen Dokumenten in die IQWiG-Nutzenbewertung einfließen. Die Übereinstimmung der grundsätzlichen Aussagen mit den amtlichen Referenzdokumenten ist vom IQWiG herzustellen.

In der Anlage 7 der 9.RSA-ÄndV vom 18. Februar 2004 zu §§ 28b bis 28g wird zu 1.7.2 Therapie (Kinder und Jugendliche) festgestellt:

Das Risiko, Hypoglykämien zu erleiden, ist bei kleinen Kindern höher. Bei Kindern ist bekanntermaßen die Nahrungsaufnahme teilweise nicht vorherzusehen und nicht planbar. Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung anstelle des als vorrangig anzuwendenden Human-Insulins Insulin-Analoga verordnet werden sollen, ist der Patient bzw. die Eltern darüber zu informieren (informed consent), dass derzeit für Insulin-Analoga noch keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Er ist darüber zu informieren, ob für das jeweilige Insulin-Analogon Daten zur besseren Wirksamkeit vorliegen. Dies ist bisher nachgewiesen für kurzwirksame Insulin-Analoga bei Pumpentherapie.... Die postprandiale Verabreichung von Insulin, z. B. kurzwirksame Analoga, kann bei Kindern sinnvoll sein."

Die für die Ausformulierung und Begründung der RSA-ÄndV herangezogenen Studien sind vom IQWiG aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen worden.

¹³ Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Phillip M and the The PedPump Study Group. The PedPump Study: A Low Percentage of Basal Insulin and More Than Five Daily Boluses Are Associated with Better Centralized HbA1c in 1086 Children on CSII from 17 Countries (Abstract). Diabetes 2005; 54 (Suppl. 1): A 453.

¹⁴ Rassam AG, Zeise TM, Burge MR, Schade DS. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. Diabetes Care. 1999 Jan;22(1):133-6.

Vorstand der AGPD: Prof. Dr. T. Danne, Hannover (Sprecher); Dr. B. Heidtmann, Hamburg (Stellvertreterin); Dr. J. Etspüler, Kassel; Prof. Dr. P. M. Holterhus, Kiel; Dr. A. Näge, Dresden; PD Dr. I. Knerl, Erlangen, Dipl.Psych. A. Podeswik, Augsburg

5 Statement zum IQWiG-Vorbericht der AGPD 29.9.2006

Fazit

Kurzwirksame Analoga werden gegenwärtig von fast 15.000 Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland eingesetzt. Patientenrelevante Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 sind auf mehreren Beurteilungsebenen mittels dem jeweiligen Standard nach Meinung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie entsprechenden klinischen Studien wissenschaftlich belegt worden. Diese Einschätzung deckt sich auch mit der Erfahrung praktisch tätiger Kinderdiabetologen, der Patienten und ihrer Eltern. Diese Gruppen sind bisher nur unzureichend von der Systematik des IQWiG erfasst worden. Sowohl hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Insulinpumpentherapie, Kleinkinder), der Anwendung (verkürzter Spritz-Ess-Abstand, kürzere Wirkdauer, postprandialer Blutzuckerlauf) als auch im Bereich der Therapiezufriedenheit ergeben sich nach Einschätzung des Pharmakotherapieausschusses der Deutschen Diabetes Gesellschaft relevante Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga bei pädiatrischen Patienten mit Typ 1 Diabetes.

Die Arbeitsmethodik und insbesondere die willkürliche Wahl der Einschlusskriterien und die einseitige Interpretation des IQWiG führen dazu, dass der reale Zusatznutzen im Vergleich zum Humaninsulin bei Kindern nicht erkannt werden kann. Vordringlich bei der Erarbeitung des Abschlussberichtes ist es, die Ein- und Ausschlusskriterien den international üblichen Standards in der Arzneimittelbewertung anzupassen. Unter geänderten Arbeitsvorgaben werden die Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ 1-Diabetes dann auch für Kinder und Jugendliche sichtbar.

Fraglos sind weitere längerfristige Studien zu fordern. Dennoch gibt es schon aus heutiger Sicht sehr gute Argumente für den Einsatz von Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes mellitus. Die Vorstandsmitglieder der AGPD setzen diese Insuline bei vielen ihrer Patienten regelmäßig und mit gutem Erfolg aus oben genannten Gründen ein.

Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie wird sich bemühen, eine breite internationale und nationale wissenschaftliche Diskussion über den Bericht des IQWiG anzuregen, damit Menschen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland nicht durch international unübliches wissenschaftliches Vorgehen Nachteile gegenüber Patienten in anderen Ländern haben. Bei der kürzlich stattgefundenen 32. Jahrestagung der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD, www.ispad.org) hat der inzwischen in einer englischen Übersetzung vorliegende Bericht Unverständnis für das deutsche Vorgehen unter der internationalen kinderdiabetologischen Kollegen ausgelöst.

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

Für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

Prof. Dr. med. Paul-Martin Holterhus
UKSH, Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Pädiatrische Endokrinologie und
Diabetologie
Schwanenweg 20
24105 Kiel
Tel: 0431 / 597-3959
holterhus@pediatrics.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Thomas Danne
(Sprecher der AGPD)
Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche
Kinderkrankenhaus auf der Bult
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
Tel.: 0511 / 81 15 340
Fax: 0511 / 81 15 344
E-Mail: danne@hka.de

Vorstand der AGPD: Prof. Dr. T. Danne, Hannover (Sprecher); Dr. B. Heidmann, Hamburg (Stellvertreterin); Dr. J. Etspüler, Kassel; Prof. Dr. P. M. Holterhus, Kiel; Dr. A. Näge, Dresden; PD Dr. I. Knerr, Erlangen, Dipl.Psych. A. Podeswik, Augsburg

2. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APE)

Autoren:

Prof. Dr. med. Olaf Hiort

Prof. Dr. med. Reinhard Holl

Adresse:

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Campus Lübeck

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck



Deutsche Gesellschaft für
Kinder- und Jugendmedizin



Deutsche Gesellschaft
Endokrinologie

APE

ARBEITSGEMEINSCHAFT

SPED

SEKTION

PÄDIATRISCHE ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE

Sprecher: Prof. Dr. med. Olaf Hiort

Tel.: 0451-5000 Vermittlung

Durchwahl: +49-451-500 2191

Sekretariat: +49-451-500 2596

Fax: +49-451-500 6867

Email: hiort@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Datum : 29.09.2006

) **Stellungnahme der APE – Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Endokrinologie zum Vorbericht des IQWiG zur Anwendung von kurzwirkenden Insulinanaloga beim Typ 1 Diabetes**

In seinem Vorbericht stellt das IQWiG den Mangel an qualitativ hochwertigen Studien zum randomisierten Vergleich zwischen Normalinsulin und kurzwirkenden Analoga fest – für pädiatrische Patienten wurde dabei keine einzige Studie ausgewählt. Als wissenschaftliche Fachgesellschaft erheben wir die Forderung an, Nutzen und Risiken therapeutischer Maßnahmen in prospektiven, unabhängigen, qualitativ hochwertigen Studien zu untersuchen. Hier sind alle Beteiligten – Hersteller, wissenschaftlich tätige Ärzte, Kostenträger und politische Entscheidungsträger – aufgefordert, für die notwendigen Daten zu sorgen.

) Leider fehlen für pädiatrische Patienten in vielen Bereichen derartige Studien auf höchstem Evidenzniveau, dies hat zum einen mit der geringeren Patientenzahl, aber auch mit den bekannten Schwierigkeiten der Durchführung von Interventionsstudien bei Kindern und Jugendlichen zu tun. Dieser Mangel wurde in den letzten Jahren auch vermehrt öffentlich wahrgenommen. Kurzfristig wird sich hieran aber nichts ändern können. Soll deshalb auf Therapiemaßnahmen – hier also kurzwirkende Analoginsuline – ganz verzichtet werden? Ziel muss es doch sein, die bestmögliche verfügbare Evidenz für und wider Therapieentscheidungen heranzuziehen. In der Methodik des IQWiG werden nur randomisierte kontrollierte Studien ausgewertet – diese liegen für erkrankte Kinder und Jugendliche kaum vor. Alle anderen Studien aber völlig außer Betracht zu lassen, wird den komplexen Therapieent-

Sprecher: Prof. Dr. med. O. Hiort, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Tel.: 0451/500-2191, Fax: 0451/500-6867, E-Mail: hiort@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Vorstandsmitglieder: Prof. Dr. med. N. Albers (Osnabrück); Dr. med. C. Brack (Celle); PD Dr. med. C. Roth (Bonn); Prof. Dr. med. M. Webitsch (Ulm); Prof. Dr. med. S. Wudy (Gießen)

scheidungen bei chronisch kranken Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem Diabetes nicht gerecht.

Kritisch bewertet können aus Beobachtungsstudien durchaus wichtige Rückschlüsse auf die Wirksamkeit, den individuellen und kollektiven Nutzen, und die Risiken von Therapieverfahren gezogen werden. Dass eine solche abwägende Bewertung jedoch mühsam ist und sich der Wahrheit immer nur annähern kann, möchten wir gerne zugestehen. Leider werden von allen Beteiligten in der aktuellen Diskussion die Grenzen des gesicherten medizinischen Wissens kaum angesprochen.

Es ist davon auszugehen, dass die Bewertung des IQWiG von Erwachsenen implizit auch auf Kinder und Jugendliche übertragen werden wird, so dass in Zukunft kurzwirkende Analoginsuline auch für diese Patientengruppe nicht mehr zur Verfügung stehen könnten. Obwohl nicht immer in einer HbA1c-Verbesserung objektivierbar, so haben schnellwirkende Analoginsuline doch für viele Patienten und ihre Familien spürbare Erleichterungen im täglichen Umgang mit der Diabeteserkrankung gebracht. Wir möchten hier – stellvertretend für weitere Indikationen - nur auf zwei spezifisch pädiatrische Situationen eingehen:

Kleinkinder essen oft sehr unregelmäßig, Eltern können beim Beginn einer Mahlzeit kaum abschätzen, welche Kohlenhydratmenge das Kind zu sich nehmen wird. Hier präprandial die richtige Insulindosis abzuschätzen ist für die betroffenen Eltern enorm schwierig, die Angst vor Fehleinschätzungen mit der Gefahr von Hypoglykämien oder Blutzuckeranstiegen stellt eine große Belastung dar. Diese Situation kann durch die postprandiale Gabe von Analoginsulinen für viele Familien deutlich entspannt werden. Und: Daten aus nicht-randomisierten Beobachtungsstudien zeigen ähnliche Blutzuckerläufe verglichen mit der präprandialen Gabe von Normalinsulin.

Jugendliche in unserer Gesellschaft leben entsprechend dem Zeitgeist spontan und flexibel – Jugendliche mit Diabetes wollen und sollen hier nicht zurückstehen, damit sie in Schule und Freizeit ein hohes Maß an Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten. Aus pädiatrischer Sicht sind die Integration im Alltag, die altersentsprechende psychosoziale Entwicklung wie z.B. die Integration in die Peer-group genauso wichtig als Therapieziel wie HbA_{1c}-Werte.

Sprecher: Prof. Dr. med. O. Hiort, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Tel.: 0451/500-2191, Fax: 0451/500-6867, E-Mail: hiort@paedia.ukl.mu-luebeck.de
Vorstandsmitglieder: Prof. Dr. med. N. Albers (Osnabrück); Dr. med. C. Brack (Celle); PD Dr. med. C. Roth (Bonn); Prof. Dr. med. M. Wabitsch (Ulm); Prof. Dr. med. S. Wudy (Gießen)

Die APE als wissenschaftliche Fachgesellschaft für Ärzte in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Erkrankungen aus dem Bereich Endokrinologie und Diabetologie sieht auch die ökonomischen Zwänge in unserem Gesundheitswesen, und der höhere Preis von Analoginsulinen ist sicher ein Grund, warum diese Diskussion heute geführt wird. Wir befürworten explizit eine ökonomisch günstige Therapie, aber wir fordern Politik, Kostenträger und Hersteller auf, hier zu fairen Lösungen zu kommen, ohne dass dies zu Lasten der gesellschaftlichen und letztendlich auch volkswirtschaftlichen Integration von chronisch kranken Kindern und Jugendlichen und ihren Familien ausgetragen wird.

Wir fordern das IQWiG und den GBA auf, eine ausgewogene Bewertung aller verfügbarer wissenschaftlicher Evidenz, sowohl was harte (HbA_{1c}) als auch weichere (LQ) Zielwerte betrifft, zusammen mit den persönlichen Erfahrungen der Betroffenen, ihren Eltern, den Erfahrungen von ärztlichen und nicht-ärztlichen Therapeuten und den ökonomischen Zwängen vorzunehmen. Gleichzeitig fordern wir Hersteller, Forschungsförderung und Politik auf, die Rahmenbedingungen zu schaffen, damit unabhängige, patientennahe Forschung in Deutschland auch an pädiatrischen Patienten vermehrt möglich wird, um härtere Evidenz für Therapieentscheidungen verfügbar zu machen.

Prof. Olaf Hiort
Sprecher der APE
Universitätskinderklinik Lübeck

Prof. Reinhard Holl
Abteilung Epidemiologie,
Universitätsklinikum Ulm

Industriekontakte R.W. Holl 2005/2006:

2 Vortragshonorare (Fa Roche Diagnostics,
Fa NovoNordisk)

Projektförderung Diabetes-
Dokumentationssoftware (DPV), Fa NovoNordisk

Industriekontakte O. Hiort 2005/2006

Vortragshonorare im Bereich Endokrinologie
(Fa. NovoNordisk, Fa Pfizer)

Projektförderung Endokrinologie (Fa. NovoNordisk, Fa. Pfizer)

Sprecher: Prof. Dr. med. O. Hiort, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Tel.: 0451/500-2191, Fax: 0451/500-6867, E-Mail: hiort@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Vorstandsmitglieder: Prof. Dr. med. N. Albers (Osnabrück); Dr. med. C. Brack (Celle); PD Dr. med. C. Roth (Bonn); Prof. Dr. med. M. Wabitsch (Ulm); Prof. Dr. med. S. Wudy (Gießen)

3. Bund diabetischer Kinder und Jugendlicher e.V. (BdKJ)

Autorin:

Jutta Bürger-Büsing

Adresse:

Hahnbrunner Str. 46
67659 Kaiserslautern

Rehabilitations- und Schulungszentrum für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus

Rosel Bürger-Büsing Haus

BUND DIABETISCHER KINDER UND JUGENDLICHER E.V.
GEMEINNÜTZIGKEIT UND BESONDERE FÖRDERUNGSWÜRDIGKEIT ANERKANNT



Rehabilitations- und Schulungszentrum - Hahnbrunner Straße 46 - 67659 Kaiserslautern

Die Präsidentin
Hahnbrunner Straße 46 - 67659 Kaiserslautern
Telefon : 06 31 / 7 04 80 - Fax : 06 31 / 9 72 22
<http://www.bund-diabetischer-kinder.de>
E - mail : Diabeteki@aol.com

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

EINGEGANGEN 04. Okt. 2006

51105 Köln

Ihr Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen
JBB

Datum
30. September | 2006

Stellungnahme des Bundes diabetischer Kinder und Jugendlicher e.V. zum Vorbericht des IQWiG zur Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga beim Typ 1 Diabetes

Zunächst wird in dem Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beschrieben, dass ausschließlich RCT's (und dies in geringer Anzahl) als relevante wissenschaftliche Studien zum Vergleich zwischen Normalinsulin und kurz wirkenden Analoga herangezogen wurden. Offensichtlich liegt hier ein erheblicher Mangel an relevanten Studien für Kinder und Jugendliche mit Diabetes Typ-1 vor, in denen auch wichtige Kriterien wie „Flexibilität“ und „Lebensqualität“ berücksichtigt werden.

Daher stellen wir, als Interessensvertreter betroffener Kinder und deren Familien, die Forderung nach prospektiven, unabhängigen und qualitativ hochwertigen Studien, um überhaupt annähernd allgemeingültige Aussagen bezüglich des Nutzens und der Risiken kurzwirksamer Insulinanaloga bzw. jeglicher anderer therapeutischer Maßnahmen bei dieser speziellen Patientengruppe treffen zu können. Hier muss die Datenlage dringend verbessert werden und entscheidende Gremien sollten **unter Einbeziehung der Patientenvertreter** dafür Sorge tragen.

Präsidentin : Jutta Bürger-Büsing, M.A.
Vizepräsident : Prof. Dr. R. Holl

Bankkonten : Kreissparkasse Kaiserslautern, Konto-Nr. 23 788 • BLZ. 540 502 20
Postbank, Ludwigshafen / Rhein, Konto-Nr. 99 478 - 676 • BLZ. 545 100 67

Seite 2 von 3 – Stellungnahme BdKJ

30.09.2006

In letzter Zeit sind viele besorgte Eltern an uns herangetreten, die befürchten, dass die Bewertung des IQWiG von erwachsenen Menschen mit Diabetes auf Kinder und Jugendliche übertragen werden wird. Da sich die Pädiater darin einig sind, dass Kinder spezielle und zum Teil ganz andere Anforderungen an die medizinische Versorgung stellen, als Erwachsene, ist es für uns untragbar, dass die kurz wirkenden Analoginsuline künftig für die jungen Diabetespatienten nicht mehr zur Verfügung stehen sollen.

Hier stellt sich die Frage, wie man „Nutzen“ generell messen kann. Für uns und die betroffenen Familien drückt sich dieser nicht ausschließlich in medizinischen Fakten aus, sondern besonders auch in der Erleichterung im alltäglichen Umgang mit dieser chronischen Erkrankung.

Aus vielen persönlichen Erfahrungsberichten betroffener Eltern wissen wir, dass die Möglichkeit der Insulingabe zu jedem Essen von unschätzbarem Wert ist. Ein Erwachsener kann im Voraus viel besser abschätzen, wie viel er bei den Mahlzeiten zu sich nehmen wird. Bei Kindern, insbesondere bei Kleinkindern, ist die Abdeckung von 2 Mahlzeiten (Zwischenmahlzeiten) meist sehr schwierig bzw. unmöglich. Für die Eltern ist es daher oft ein großes Problem, vor dem Essen die richtige Insulindosis festzulegen. Immer in dem Bewusstsein, durch eine falsche Entscheidung z.B. wenn das Kind keine Zwischenmahlzeit zu sich nehmen möchte, eine Hypoglykämie auszulösen. Wird das Insulin allerdings nur zur Abdeckung einer Mahlzeit berechnet, ist eine angepasste Dosierung, für jede Mahlzeit zu jedem Zeitpunkt möglich. Die Kinder und Jugendlichen mit Diabetes wollen ihr Leben genauso frei und flexibel gestalten wie stoffwechselgesunde Gleichaltrige. Insulinanaloga helfen ihnen, diesen berechtigten Anspruch in allen Bereichen des sozialen Lebens zu verwirklichen.

Wir wollen und können es nicht hinnehmen, dass die durch ihre Erkrankung ohnehin schon benachteiligten Kinder und Jugendlichen in Zukunft möglicherweise weitere Beeinträchtigungen erfahren müssen. Ihre Lebensqualität darf nicht auf dem Altar der Kostenersparnis geopfert werden!

Seite 3 von 3 – Stellungnahme BdKJ

30.09.2006

Rasches Handeln ist angesagt.

Unsere Forderung :

- Verhandlungen zwischen Herstellern, Kostenträgern und politische Gremien, um die Preisgestaltung der Analoginsuline

- Schaffung einer besseren Datenlage durch Förderinstitute und Insulinhersteller für Kinder und Jugendliche mit Typ-1 Diabetes (aber auch für Menschen mit Typ-2 Diabetes). Dies in Kooperation mit medizinischem Betreuungspersonal und Patientenvertretern, um patientennahe Forschungsdaten zu erhalten.
die alle Kriterien (nicht nur rein medizinische) – anhand derer entschieden werden soll – untersuchen.

Ferner fordern wir das IQWiG und den GBA auf, in ihre Schlussbewertung jede verfügbare wissenschaftliche Evidenz aufzunehmen, in der alle Kriterien (nicht nur rein medizinische) berücksichtigt werden.


Jutta Bürger-Büsing

Vorstandsvorsitzende des
Bundes diabetischer Kinder und Jugendlicher e.V.

Bund diabetischer Kinder und Jugendlicher e.V.
Rehabilitations- und Schulungszentrum
Hahnbrunner Straße 46, 67659 Kaiserslautern
Telefon 06 31 / 7 64 88 • Fax 06 31 / 9 72 22
e-mail: Diabeteskl@aol.com

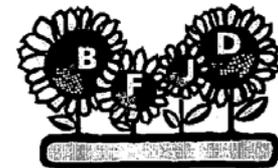
4. Bundesweite Fördergemeinschaft Junger Diabetiker e.V. (BFJD)

Autorin:

Gabriele Kohlos

Adresse:

Im Paul Gerhardt Stift
Müllerstr. 56-58
13349 Berlin



**Bundesweite
Fördergemeinschaft
Junger Diabetiker e.V.**

Stellungnahme im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht „kurzwirksame Analoginsuline“ Auftrag A05/02

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkung zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Die BFJD - Bundesweite Fördergemeinschaft Junger Diabetiker e. V. arbeitet seit 1982 für und mit Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. Innerhalb dieser bald 25 Jahre haben wir alle möglichen Therapien bei diesen Patienten kennen gelernt und erlebt. Daher können wir die Stellungnahme des IQWiG nicht nachvollziehen, nach der die Erstattung lebenswichtiger Präparate für Menschen mit Typ 1 Diabetes in Frage gestellt wird. Eine auswertbare Datengrundlage soll nicht vorhanden sein. Unseres Wissens nach, sind wir, die wir hautnah mit diesen kleinen Patienten umgehen, nicht angehört worden, um unsere Erfahrungen in die Stellungnahme der IQWiG einzubringen.

Analoginsuline sind erst seit rund 10 Jahren für Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1 zugelassen. Seither haben sie sich immer mehr in der Behandlung etabliert. Wir konnten bei unseren Wochenendfahrten und bei den seit 5 Jahren in Zusammenarbeit mit einer Klinik stattfindenden Trainingswochen feststellen, dass Kinder mit Insulinanaloga besser einstellbar sind, ein dem eines stoffwechselgesunden Kindes vergleichbareres Leben führen können. Je nach Situation eines Kindes oder Jugendlichen sind alle Insuline, die momentan verordnet werden können, wertvoll und ihr Einsatz notwendig. Schließlich sind die kleinen Diabetespatienten keine Maschinen, die alle nach dem gleichen Prinzip funktionieren. Teilweise bedarf es monatelanger, geduldiger Erprobung der richtigen Kombination von Insulingaben, bis die ideale Zusammenstellung von Art und Anwendung der verschiedenen Insuline erreicht ist. Und dann kommt ein Entwicklungsschub des Kindes und die Suche beginnt von neuem. Plötzlich kann eine andere Dosierung aber auch eine andere Wirkungsweise durch Wechsel des Insulins angeraten sein.

Gerade in der modernen Insulinpumpentherapie, die besonders für Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1 jeden Alters ihre positive Wirkung in deren Stoffwechseleinstellung gezeigt hat, beweist ein Analogon seine Stärke. Durch das schnelle Einsetzen der Wirkung und den schnellen Abbau der Wirkung, können unberechenbare Überlappungen vermieden werden. Auf Blutzuckerwerte, Bewegung wie Toben und Sport, Nahrungsaufnahme, Krankheit und andere den Blutzuckerspiegel beeinflussende Umstände kann zeitnah reagiert werden. Das kann man mit Normalinsulin in der Pumpentherapie nicht in dem Maße erreichen.

...

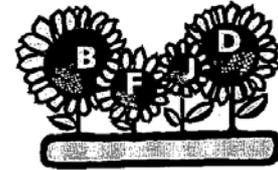
**Gemeinnützig, mildtätig
und als besonders
förderungswürdig anerkannt**

Bankverbindung:
Bank für Sozialwirtschaft AG
Kto. 0003363400, BLZ 100 205 00

Internet: www.bfjd.de
E-Mail: info@bfjd.de

Mitgliedsorganisation des DDB
Mitglied im
Paritätischen Wohlfahrtsverband

Seite 2

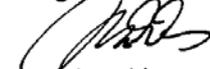


**Bundesweite
Fördergemeinschaft
Junger Diabetiker e. V.**

Ohne Verordnungsfähigkeit der Analoginsuline und damit ohne Bezahlung der Analoga durch die Krankenkassen wäre für einen Großteil der Familien, in denen Kinder mit Diabetes leben, diese Therapiemöglichkeit aus finanziellen Gründen nicht mehr gegeben. Ein Verzicht auf kurzwirksame Analoga in der Diabetestherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 würde eine deutliche Einschränkung der Behandlungsmöglichkeiten darstellen. Möglicherweise mit erheblichen Konsequenzen für die Gesundheit der Menschen mit dieser Stoffwechselerkrankung in ihrem weiteren Leben (Risiko von Folgeerkrankungen). Schließlich haben Kinder mit Diabetes im Gegensatz zu älteren Menschen, die meist in reifen Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkranken, noch 60, 70 oder gar 80 Jahre „gesund“ mit ihrer Erkrankung zu leben. Dafür benötigen sie die Möglichkeit, alle auf dem Markt befindlichen Insuline zu Hilfe nehmen zu können!

Die BFJD - Bundesweite Fördergemeinschaft Junger Diabetiker e. V. fordert daher eine gründliche Überprüfung der Stellungnahme. Dazu müssen unbedingt Vertreter der Betroffenen, deren Eltern, nationale und internationale Spezialisten herangezogen werden. Nach unseren Informationen kommen diese zu ganz anderen Schlussfolgerungen hinsichtlich des Nutzens der kurzwirksamen Analoga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus als der benannte Vorbericht.

**BFJD
Bundesweite
Fördergemeinschaft
Junger Diabetiker e.V.**


Gabriele Kohlos

**Gemeinnützig, mildtätig
und als besonders
förderungswürdig anerkannt**

Bankverbindung:
Bank für Sozialwirtschaft AG
Kto. 0003363400, BLZ 100 205 00

Internet: www.bfjd.de
E-Mail: info@bfjd.de

Mitgliedsorganisation des DDB
Mitglied im
Paritätischen Wohlfahrtsverband

5. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Autor:

Prof. Dr. med. Andreas F. H. Pfeiffer

Adresse:

Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke
Abteilung Klinische Ernährung
A.-Scheunert-Allee 114-116
14558 Nuthetal

Die Stellungnahme ist identisch mit der Stellungnahme des Pharmakotherapieausschuss der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) (16)

siehe dort.

6. Deutscher Diabetiker Bund (DDB)

Autor:

Manfred Wölfert

Adresse:

DDB Bundesgeschäftsstelle

Goethestr. 27

34119 Kassel



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

Deutscher Diabetiker Bund · Goethestraße 27 · 34119 Kassel, Tel.: 05 61 – 70 34 77-0, Fax: 05 61 – 70 34 77-1

Prof. Dr. med. P. Sawicki
Inst. f. Qualität u. Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27

EINGEGANGEN 02. Okt. 2006

51105 Köln

29.09.06

**- Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes zu:
„Kurzwirksame Insulin-Analoge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1
Vorbericht A05/02 August 2006“**

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

im Namen des Deutschen Diabetiker Bundes e.V. möchte ich folgende Stellungnahme abgeben.

1. Aus der Erfahrung von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, insbesondere derer mit Langzeitdiagnose 20 Jahre und mehr, können wir nicht bestätigen, dass eine Anzahl von Betroffenen nicht von kurzwirksamen Analoginsulin profitieren bzw. einen Nutzen haben.
Da diese sowohl noch tierisches Insulin, Humaninsulin und Analoginsulin kennen gelernt haben, ist die Beschreibung jedes einzelnen mit seiner vielfältigen Erfahrung besser als jegliche Studienlage.
Die langjährige Erfahrung der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 sollte in der Beurteilung der Behandlung mit kurzwirksamen Analoginsulinen seinen Niederschlag finden. Da dies nie als Studie erhoben wurde, sollte man dies als eine Vielzahl von Fallberichten einfordern. [Der DDB kann dafür gerne seine Mitglieder, mit ihrer Hilfe, befragen.]
2. Nach unserem Kenntnisstand wurde zum 31. März 2006 das letzte tierische Insulin vom deutschen Markt genommen. Somit ist eine Behandlung mit tierischem Insulin nicht möglich. Über das Ausland ist noch eine gewisse Menge zu beziehen, wird aber in der Regel von der gesetzlichen Krankenkasse nicht erstattet. Somit kann eine Behandlung durch tierisches Insulin nicht empfohlen werden.

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert
Stellv. Bundesvorsitzende: Gabriele Buchholz · Dr. med. Henmann Finck
Bundesschatzmeister: Martin Lange · Bundesjugendreferent: Christopher Hortian
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



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

3. Der Spritz-Ess-Abstand ist nach Erfahrungen der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, sowohl für Kinder, Jugendliche und Erwachsene, ein wichtiger Grund für eine Entscheidung zu Gunsten des kurzwirksamen Analoginsulins. Das Wirkprofil wird sowohl von den betreuenden Eltern und Betroffenen als ein vom Humaninsulin abweichendes beschrieben. Es zeigt sich ein Zusatznutzen in der Verringerung von Hypoglykämien, einem schwächeren Anstieg des postprandialen Blutzuckers und auch die Möglichkeit nach dem Essen zu spritzen (besonders wichtig für Kinder → kein Essenszwang).
4. Betroffene, die mit CSII behandelt werden, können den Vorteil mit kurzwirksamen Analoginsulinen bestätigen. Durch den mit der Anwendung des Analoginsulins entfallenden Spritz-Ess-Abstand, konnten die postprandialen Blutzuckerspitzen abgefangen werden. Auch hier stellt die Alltagssituation ihren Beweis an.

Die Stellungnahme der Betroffenenorganisation Deutscher Diabetiker Bund kann sich nur auf die große Erfahrung seiner Mitglieder und deren Angehörigen stützen. Diese Erfahrungen spiegeln das wirkliche Leben wieder, während die Studiensituation nur einen kurzfristig angelegten und Personen-eingegrenzten Zeitraum darstellt.

Wir bitten Sie, hier die Fallberichte von vielen Betroffenen, für eine Nutzenbewertung einzubeziehen. Hierdurch bestünde die einmalige Möglichkeit Langzeiterfahrung mit verschiedenen Insulinen und Therapieformen zu prüfen. Wer sollte besser über einen Zusatznutzen urteilen können als Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1.

Manfred Wölfert

Bundesvorstand
Deutscher Diabetiker Bund

Mit freundlichen Grüßen
i.A. des Bundesvorstands

Lutz Gräf zu Dohna
Bundesgeschäftsführer
Deutscher Diabetiker Bund

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert
Stellv. Bundesvorsitzende: Gabriele Buchholz · Dr. med. Hermann Finck
Bundesschatzmeister: Martin Lange · Bundesjugendreferent: Christopher Hortian
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

7. Diabetes-Teens

Autoren:

Richard Schlomann

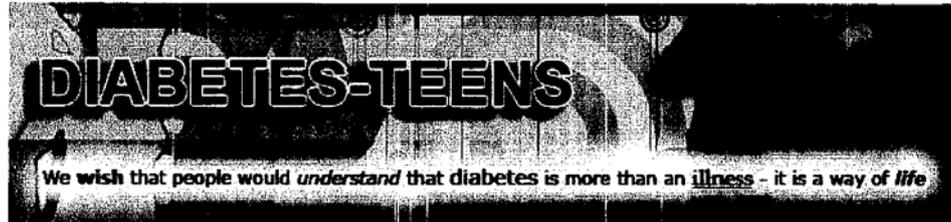
Katharina Lüftner

Jan Twachtmann

Adresse:

Phillipp-Brandin-Str. 6

18146 Rostock



Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. med. Peter Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Diabetes-Teens.net
Herr Richard Schломann
Philipp-Brandin-Str. 6
18146 Rostock

**Stellungnahme im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht „kurzwirksame Analoginsuline“
Auftrag A05/02**

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Wir möchten hiermit eine Stellungnahme zu dem von der IQWiG veröffentlichten Vorbericht über den wirtschaftlichen Nutzen der Insulinanaloga bei Typ-1 abgeben.

Wir, als ein großes Internetforum für junge Diabetiker, können es nicht verstehen, wie ein lebensnotwendiges Präparat in Deutschland in Frage gestellt werden kann. Abgesehen von den wirtschaftlichen, sowie den qualitativen Aspekten, sind noch die Aspekte der Lebensqualität zu berücksichtigen, welche leider nicht oder nur ungenügend berücksichtigt wurden, wie Sie selbst im Bericht schreiben.

Die Wirtschaftlichkeit und Nachhaltigkeit des Gesundheitssystems ist in der Tat von elementarer Wichtigkeit, dennoch darf man die Lebensqualität chronisch kranker Menschen, die von der besagten Krankheit „Diabetes mellitus Typ-1“, nach heutigem Stand der Forschung, ihr Leben lang davon verfolgt werden, nicht vernachlässigen.

Sie stellen fest, dass das Insulin zum heutigen Zeitpunkt zwar teurer ist, beziehen aber nicht mit ein, dass Diabetiker schneller auf Blutzuckerspitzen reagieren können. Was Sie außerdem nicht mit einem Wort erwähnen ist, dass ein Diabetiker mit Humaninsulinen im Normalfall einen sogenannten Spritz-Ess-Abstand von 15 bis 30 Minuten einhalten muss. Dies ist eine klare Einschränkung gegenüber den Insulinanaloga, wo dieser Spritz-Ess-Abstand nicht zwingend von Nöten ist. Zudem ist es im Alltagsleben oft sehr schwer diesen einzuhalten, da es in einem „flexiblen“ Leben schier unmöglich ist sicher voranzuplanen; ein Beispiel ist das Essen in einem Restaurant oder aber auch Hormonschwankungen, die in der Pubertät beziehungsweise in der Schwangerschaft auftreten können. Dann kann es auch zu Hypoglykämien kommen, wenn man sich bei der Zeit oder bei der Menge verschätzt. Viele junge Diabetiker haben inzwischen eine

Stellungnahme: Diabetes-Teens - Seite 2 von 3

Insulinpumpe, mit der sie sich ein mehrfaches Injizieren von Insulin mittels eines Pens oder einer Spritze ersparen und so nur alle zwei bis drei Tage einen neuen Katheter setzen müssen. Diese Insulinpumpe ermöglicht es, durch die Verwendung eines Analoginsulins sehr schnell und flexibel auf den Blutzucker zu reagieren. Bei zehn und mehr Bolusabgaben mit der Pumpe am Tag benötigt man ein möglichst schnelles und kurzwirksames Insulin um Überlappungen und Hypoglykämien, wie sie beim Normalinsulin entstehen würden, zu vermeiden.

Auch eine spontane Lebensgestaltung ist so möglich, welches für viele „gesunde“ Menschen in dem Alter völlig normal ist. Mit einem Humaninsulin müsste man mindestens drei bis vier Stunden vorausplanen, was sich auch in der heutigen Berufswelt als sehr problematisch darstellt. Ein Beispiel für einen solche Situation wäre eine Pause in der Ausbildung oder Job von 15 Minuten, man kann schlecht schon vorher anfangen sich um den Diabetes zukümmern, um den richtigen Zeitabstand einzuhalten. Auf Grund der oben beschriebenen längeren Wirkungsdauer von Humaninsulin ist man häufig gezwungen Zwischenmahlzeiten in seinen Tagesablauf einzubauen, um den Blutzucker stabil halten zu können, dies ist in einigen Berufen schier unmöglich. Diese Freiheit hilft auch vielen ihren Diabetes zu akzeptieren, was eine bessere Einstellung ermöglicht und somit die Kosten für Krankenhausaufenthalte und die Behandlung von Folgeschäden reduziert.

Sie mögen zwar sagen, dass diese Vorteile die höheren Kosten nicht rechtfertigen, dennoch sollten Sie sich bewusst sein, dass es nicht förderlich ist, einen Slogan zu verbreiten, in dem indirekt gesagt wird, „Eure Lebensqualität ist uns zu teuer“!

Ein Blick in das europäische Ausland wir Ihnen zeigen, dass Insulinanaloga dort schon als Standard angesehen werden. Nur Deutschland hinkt hier hinterher. Möglicherweise liegt es daran, dass dasselbe Insulin in Deutschland fast doppelt so teuer ist, wie in anderen Ländern. Vielleicht wäre ein sinnvollerer Ansatz zuerst einmal dies mit der Pharmaindustrie zu klären, statt in erster Linie den Patienten zu belasten. An den hohen Kosten ist nicht der erkrankte Schuld! Qualitativ unterscheiden sich beide Insuline nicht im negativen Sinn, mir sind zumindest keine derartigen Studien bekannt.

Des Weiteren sind alle Körper bezüglich des Stoffwechsels verschieden, es mag Menschen geben, für die Insulinanaloga unter Umständen von Nachteil sind, allerdings gibt es auch sehr viele Menschen, die existenziell von Insulinanaloga abhängig sind.

All die Menschen, die auf eine schnelle Reaktion des Blutzuckers angewiesen sind, wir sprechen hier speziell Menschen im Schichtdienst an, oder auch Sportler, denen es dadurch ermöglicht wird, besser auf die körperliche Anstrengung zu reagieren. Ernährungswissenschaftlich ist es zudem sinnvoll die Mahlzeiten auf mehrere kleine Portionen zu verteilen, mit einem Analoginsulin kommt es durch die kurze Wirkungsdauer auch nicht zu einer Überlappung der Insulinabgaben, der Mensch sollte daher die für sich persönlich beste Therapie wählen können.

Deutschland ist eines der reichsten Länder dieser Erde und ist, ihrer Studie nach, nicht in der Lage, ein im Vergleich, günstiges Medikament zu finanzieren, stattdessen soll am falschen Ende der Therapie gespart werden. Es gäbe absolut sinnvollere Ansatzpunkte für Sparmaßnahmen, Inspirationen hierzu würde man in dem jährlichen Bericht des Bundes der Steuerzahler finden, der gerade in einer neuen Version veröffentlicht wurde und eklatante Mängel aufweist.

Wir, als eine Gruppe, die sich als eine Vertretung von jugendlichen Diabetikern sieht, sind der Meinung, dass Sie hier einen Rückschritt anpreisen. Hierzu könnten Sie sich den dazugehörigen „Thread“ in unserem Forum durchlesen, der aus spontanen Reaktionen zu diesem Thema besteht; Sie werden sehen, dass nicht ein „User“ Ihren Bericht mit positiven Argumenten kommentiert hat.

Selbst wenn die Politik Ihre Empfehlung umsetzen würde, wäre es „Ein Tropfen auf den heißen Stein“, da so nur neue und weitere Kosten verursacht werden, durch die erneut notwendigen Neueinstellungen der Diabetiker bezüglich der Insulinabgaben. In einigen

Fällen werden auch kostenintensive Krankenhausaufenthalte nötig sein, um Neueinstellungen vorzunehmen.

Die Nachhaltigkeit des Gesundheitssystems kann man nicht dadurch verbessern, dass man Medikamente streicht, und „Billigversionen“ von Medikamenten fördert, hilft der Menschheit nicht weiter. Des Weiteren würde eine 2-Klassen Gesellschaft gefördert werden, da die Präparate ja nicht vom Markt genommen werden, sondern nur von den Krankenkassen nicht mehr erstattet werden sollen und somit nur Wohlhabende den Zugang zu ihnen bekommen und der Durchschnittsbürger sehen müsste, wie er zu recht kommen soll.

Da unserer Meinung nach, zu viele Faktoren unberücksichtigt bleiben können wir uns Ihrem Bericht nicht anschließen. Genauso wenig, wie alle anderen Interessensverbände von Diabetikern. Ohne Prophet zu sein, können wir Ihnen voraussagen, dass Ihnen fast kein Diabetiker zustimmen wird. Wenn Sie auch nur einen Tag die Probleme eines Diabetikers hätten, würden Sie sich Ihrem eigenen Bericht nicht anschließen, dabei immer im Hinterkopf, „Bei schlechten Blutzuckerwerten gibt es Folgeschäden“!

Verwunderlich ist außerdem, dass sie nur einen kleinen Teil der verfügbaren Studien in Ihr Ergebnis einbeziehen, dies lässt darauf hindeuten, dass sie eine vorgefertigte Meinung mit ausgesuchten Studien stützen.

Die folgenden Artikel und Studienberichte unterstützen unsere Meinung und Position:

- „Insulinanaloga entschärft Blutzuckerspitzen“ In: Ärzte Zeitung Nr.64 – Seite 14 vom 06. April 2006
- „Insulinanaloga sind bei Diabetes-Therapie unverzichtbar“ In: Ärzte Zeitung Nr.106 – Seite 9 vom 12. Juni 2006
- „Patienten schätzen Therapie mit Analoginsulin“ In: Ärzte Zeitung Nr.152 – Seite 10 vom 30. August 2006
- „Insulin-Analogen bremst die Gewichtszunahme“ In: Ärzte Zeitung Nr.160 – Seite 10 vom 11. September 2006
- Poster-176 – Diabetes und Stoffwechsel, Seite 81, Band 13 vom 20. Mai 2004
- Poster-192 – Diabetes und Stoffwechsel, Seite 88, Band 14 vom 4. Mai 2005
- Poster-330 – Diabetes und Stoffwechsel, Seite 151, Band 14 vom 4. Mai 2005

Wir schließen uns der Resolution der Deutschen-Diabetes-Union an und fordern, dass eine Entscheidung so lange ausgesetzt werden muss, bis Klarheit in der Gesamtsituation besteht.

Stellvertretend für Diabetes-Teens.net

Richard Schlomann

Katharina Lüftner

Jan Twachtmann

**Diese Stellungnahme wird im Ganzen unterstützt durch
das Team von DiabetesIndex.de und DiabetesSoftware.de.**

Matthias Widner

8. Diabetiker Initiative A21

Autorin:

Dipl.-Ing. Ursula Richts

Adresse:

Forststr. 158a
70193 Stuttgart

Stellungnahme: Diabetiker Initiative A21 – Seite 1 von 6

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir beziehen uns auf Ihren **Vorbericht zur Erstattungsfähigkeit von Insulinanaloga für Typ-1-Diabetiker** und bitten Sie darum, folgende Überlegungen in Ihre Beurteilung mit einzubeziehen:

Es muss festgestellt werden, dass sich offenbar fast niemand ernsthaft Gedanken darüber macht, dass es Diabetiker gibt, die auf die sogenannten "Humaninsuline" allergisch - bis hin zum anaphylaktischen Schock - reagieren. Genauso gibt es Diabetiker, die auf Analoginsuline allergisch reagieren.

Wir sind eine Gruppe von Diabetikern, die - fast alle - nur mit Schweineinsulin zurecht kommen. Einige von uns könnten eine Behandlung mit Humaninsulin tatsächlich nicht überleben (Anaphylaxie). Die meisten Mitglieder unserer Gruppe spüren unter Humaninsulin keinerlei Symptome einer herannahenden Unterzuckerung (Hypoglykämie) mehr und befinden sich demzufolge mit Humaninsulin in der permanenten Gefahr schlagartig das Bewußtsein zu verlieren.

Sehr viele erleiden unter Humaninsulin weitere Störungen wie: unerklärbare Blutzuckerschwankungen, Gelenkschmerzen, Depressionen uvm.

Es soll hier nicht verschwiegen werden, dass ein Mitglied unserer Gruppe auch gegen das aus der Schweiz eingeführte Schweineinsulin Antikörper gebildet hat und bislang nur noch mit dem Humaninsulin INSUMAN der Firma AVENTIS zurechtkommt.

Bei diesem Mitglied traten unter dem langwirkenden Analoginsulin LANTUS bereits nach drei Wochen der Anwendung schwerste Probleme mit den Augen auf; der Augenarzt prognostizierte eine Erblindung in den kommenden Monaten.

Auf den dringenden Rat eines unserer Gruppenmitglieder, LANTUS sofort abzusetzen, da bereits in den Studien mit diesem Insulin verstärkt Erblindungen aufgetreten waren (s. a. arznei-telegramm aus dem Jahr 2004, Jg. 35 Nr. 11) setzte unser Mitglied diese Anwendung (eigenmächtig) wieder ab.

Etwa weitere drei Wochen später konnte der behandelnde Augenarzt - zu seiner völligen Überraschung - die erst vor kurzem getroffene Prognose "einer baldigen Erblindung" nicht mehr bestätigen. Die Augen waren wieder in Ordnung.

Sie fragen sich, worauf wir hinaus wollen?

Bei den ganzen Diskussionen geht es leider überhaupt nicht um den einzelnen Patienten und seine Nöte und Probleme. Von der einen Seite (Krankenkasse, Politiker und wir fürchten, sogar vom IQWiG) werden die Patienten nur als "ärgerlicher Kostenfaktor", von der anderen Seite (Pharmaindustrie, Ärzte, Apotheker) wiederum als "sehr willkommene Einnahmequelle" betrachtet, weil man sich über diese schamlos am öffentlichen Gesundheitssystem bereichern kann.

Ihre Institution versucht zwar mit einigen richtigen Argumenten die hohen Ausgaben im Gesundheitswesen zu begrenzen (vor allem bezüglich der vielen Scheininnovationen von Medikamenten), wagt es andererseits aber auch nicht, die eklatanten Mißstände innerhalb der Gesundheitsbehörden (Aufsichtspflichtverletzungen, Korruption usw.) beim Namen zu nennen.

Die Pharmaindustrie - angeblich nur am Wohle des Patienten interessiert - erklärt zwischenzeitlich sogar ihr eigenes Humaninsulin für "minderwertig", dies allerdings nur, weil man jetzt die gewinnträchtigeren neuen Analoginsuline vermarkten will.

Für die sogenannten Humaninsuline liegen auch nach fast 25 Jahren Anwendung immer noch keine Studien vor, die beweisen würden, dass Humaninsulin tatsächlich besser wirkt, als die seit über 80 Jahren bewährten tierischen Insuline.

Für die Analoginsuline - seit jetzt ca. 10 Jahren auf dem Markt - fehlen solche Studien ebenso. Letzteres ist ja auch Ihnen aufgefallen.

Es stellt sich doch die Frage, wie denn diese Insuline ohne hinreichende Studien überhaupt zugelassen werden konnten? Warum stellt(e) niemand den Vergleich mit tierischen Insulinen an?

Warum werden die UAW der Medikamente eigentlich gesammelt, wenn sie von den Behörden (scheinbar) nicht ausgewertet werden?

Wir haben die UAW-Berichte aus der gemeinsamen Datenbank von BfArM und AkdÄ zu den Human-, den Analog- und zu den Schweineinsulinen beim BfArM angefordert und erst nach über einem halben Jahr - mit Hilfe der Androhung einer Dienstaufsichtsbeschwerde - erhalten und Ihnen auch am 31.07.2006 weitergeleitet.

Nach dem uns vorliegenden Datenmaterial zu den Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aus der Zeit von 1990 bis 10. Juli 2006 liegen folgende amtliche Zahlen vor:

Humaninsuline: 58 Tote, 946 Berichte mit 503 unterschiedlichen Symptomen

Analoginsuline (seit 1996): 11 Tote, 520 Berichte mit 440 unterschiedlichen Symptomen

Schweineinsuline: 0 Tote, 1 Bericht mit 1 Symptom (Hypoglykämie mit Erbrechen)

Niemand setzt - so unser bisheriger Eindruck - diese Fälle (die Meldequote wird mit max. 5 % geschätzt!) zu den jeweiligen Verordnungszahlen in Beziehung. Warum nicht? Dies ließe eine wesentliche genauere Einschätzung des tatsächlich vorhandenen Gefahrenpotentials einzelner Insuline zu.

Ein Beispiel für die katastrophalen Auswirkungen von Humaninsulin ist das im Internet veröffentlichte Beispiel der Frau Hartje. Diese wurde im Krankenhaus in Northeim von ihrem Rinderinsulin auf Humaninsulin umgestellt. Sie hat diese Umstellung nicht überlebt. Dieser Fall - vom Sohn der Frau Hartje dokumentiert - wurde von uns im Jahre 2005 dem BfArM gemeldet und in die o. g. Datenbank aufgenommen. Sie können sich diese Seiten unter folgender Adresse aus dem Internet herunterladen: <http://wilfried-hartje.de/ende.html>

Das letzte Schweineinsulin (SEMILENTE) wurde vor kurzem vom deutschen Markt genommen, damit kann Schweineinsulin (in der Konzentration U100) nur noch aus der Schweiz und aus England sowie aus Argentinien (in U40) importiert werden. Aus Polen können zwischenzeitlich auch Schweineinsuline bezogen werden (allerdings in anderen Konzentrationen, z. B. in U80).

Allerdings ist dies den meisten Ärzten völlig unbekannt und oft weigern sich auch die Krankenkassen die Kosten zu übernehmen, obwohl diese geringer sind, als die Kosten für Human- und Analoginsuline.

Während sich also die einzelnen Fraktionen um den größten Anteil an dem zu verteilenden Geld streiten und sich immer mittels "gut bezahlter Gutachter" gegenseitig die Schuld an den hohen Kosten zuweisen, wird der Patient zum absolut unwichtigen Faktor. Wie es ihm ergeht mit einem bestimmten Medikament, ist hier - zumindest ist so unser Eindruck - keinesfalls von Interesse.

Das IQWiG nutzt bisher offenbar die vorliegende Datenlage auch nicht, obwohl wir darauf

aufmerksam gemacht haben.

Ebenso haben die großen Diabetesorganisationen (DDG, DDB, DDU) diese Zahlen von uns bekommen. Wir erhielten allerdings bis heute keine Antwort von diesen "Fachgesellschaften". Mit Patienten wird einfach nicht geredet, wir stören offenbar nur den "gut geschmierten" Ablauf.

Die von den Ärzten immer geforderte "Therapiefreiheit" wird leider von diesen oft genug nur genutzt, um z. B. für das Umstellen auf die teureren Medikamente, die von der Pharmaindustrie ausgesetzten Prämien kassieren zu können (s. a. die Berichte im STERN zu ratiopharm und in dieser Woche der Bericht in FRONTAL 21 zu den Ärztebestechungen durch die Firma Solvay).

Die angeblich "großen Forschungsleistungen" der Pharmaindustrie haben beinahe nichts mit der Suche nach wirksamen Medikamenten zu tun, sondern vor allem mit der Suche nach den Feldern mit der höchsten Gewinnmarge (Diabetes gehört, wie alle bisher "unheilbaren" Krankheiten dazu). Die Pharmaindustrie gibt nachgewiesenermaßen wesentlich mehr Geld für ihre Produktwerbung, als für die Forschung aus (vergl. Jahrbuch Korruption 2006, Schwerpunkt Gesundheitswesen).

Nach unseren langjährigen Erfahrungen (seit Ende 1991 verfolgen wir die Machenschaften der Insulinhersteller) können wir sagen, dass es das alleinige Interesse der Pharmaindustrie ist, die Menschen möglichst in dauerhafte Abhängigkeit vom jeweils eigenen Medikament zu bringen.

Es wird vonseiten der Industrie gelogen und bewußt falsch informiert, Nebenwirkungen werden verschwiegen bzw. abgestritten, obwohl sie den Forschern von Anfang an bekannt waren.

Über die eklatanten Nebenwirkungen von Humaninsulin wurde z. B. bereits 1983 berichtet (zu finden im Supplement 1/1983 der Münchner Medizinische Wochenschrift "Fortschritte in der Insulintherapie"), wobei schon der Titel täuscht. Liest man die einzelnen Berichte aufmerksam durch, so staunt man, wie durchaus **negative Forschungsergebnisse** ganz einfach "**positiv uminterpretiert**" wurden.

So wurde mehrfach in diesen Studien (siehe o. g. Supplement) nachgewiesen, dass Unterzuckerungssymptome unter Humaninsulinen bei sehr vielen Patienten nicht mehr oder nur sehr vermindert auftreten.

Dieses fatale Ergebnis wurde jeweils in den Zusammenfassungen am Ende bzw. im Vorspann zu den Berichten immer positiv formuliert: "Das Humaninsulin wirke einfach besser als das Schweineinsulin".

Was daran besser sein soll, die Symptome einer herannahenden Unterzuckerung nicht zu spüren und daher ohne jede Möglichkeit einer Gegensteuerung bewußtlos umfallen zu können, bleibt das Geheimnis der sogenannten "Forscher".

Später wurde dann die "These" aufgestellt (bzw. unserer Meinung nach von der Pharmaindustrie ganz bewußt und fälschlicherweise gestreut), dass sich nach vielen Jahren Diabetes die Symptome einer Hypoglykämie "abschwächen" bzw. sogar ganz wegbleiben würden.

Nichts davon stimmt. Es liegt am Humaninsulin selbst, dieses unterbindet die Ausschüttung von Adrenalin (die Symptome werden so verhindert) und damit kommt es auch nicht zur Ausschüttung von Glukagon durch die Leber, sodass die lebensrettende Gegenregulation unterbleibt.

Dass das sogenannte "Humaninsulin" besser für den Körper sei, als Schweineinsulin (letzteres hat gegenüber dem menschlichen Insulin einen (1) abweichenden Aminobaustein am Ende der B-Kette) klingt gut, wird von den meisten Ärzten und Patienten auch geglaubt, ist aber leider trotzdem falsch.

Seit dem 12. Mai 2005 - der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse von Maki Nakayama, George S. Eisenbarth et al. in NATURE - wissen wir, dass diese Aussage immer schon falsch gewesen sein muss.

Die o. g. Forscher haben nämlich festgestellt, dass die Lymphozyten des Typ-1-Diabetikers das eigene Insulin angreifen und erst anschließend die insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse (es handelt sich hier um eine Auto-Immunreaktion). Das Endergebnis dieser Zerstörung ist der Typ-1-Diabetes.

Wäre das sog. Humaninsulin tatsächlich **v ö l l i g** identisch, dann würde es sozusagen "programmgemäß" von den Lymphozyten des Typ-1-Diabetikers zerstört werden. Da aber inzwischen die meisten Typ-1-Diabetiker Humaninsulin spritzen und es bei ihnen (zumindest einigermaßen) wie Insulin wirkt, kann es demzufolge eben **n i c h t** völlig identisch sein, oder aber das Forschungsergebnis von Nakayama wäre falsch.

Auf diesen Widerspruch zwischen dem o. g. Forschungsergebnis und den jahrelangen Behauptungen, dass Humaninsulin identisch sei mit dem menschlichen Insulin (und der daraus abgeleiteten Behauptung, dass es demzufolge auch gar keine Allergien auslösen könne) aufmerksam gemacht, reagierten sowohl die Fa. Lilly als auch das BfArM zunächst mit Unverständnis und Fehlinterpretation unserer Fragestellung und dann überhaupt nicht mehr. Die Frage blieb einfach unbeantwortet und dass Nakayama geirrt hätte, hat auch keiner der Befragten ins Feld geführt.

Im Übrigen steht auch in den Monographien der einzelnen Insulinhersteller etwas völlig anderes. Hier heißt es wörtlich und zwar bei allen Herstellern interessanterweise gleich:

"Substanzspezifische Pharmakologie:

Insulin human wird je nach Formulierung aus Saccharomyces cerevisiae oder K-12 Stämmen von Escherichia coli gentechnisch hergestellt. Humaninsulin ist strukturell und chemisch gleichwertig und mit körpereigenem Humaninsulin pankreatischen Ursprungs und wirkt pharmakodynamisch vergleichbar."

Bemerkenswert ist dabei auch die Tatsache, dass alle Hersteller in ihren Monographien die selben Rechtschreibfehler (von uns im Text rot und unterstrichen markiert) aufweisen. Escherichia **coli** und **Ursprungs** wäre richtig gewesen. Ganz eindeutig kommt der Text aus einer Quelle.

Die Juristen aller Firmen haben wahrscheinlich angeraten, lieber nichts Unwahres zu schreiben. Deshalb steht hier nämlich genau **nicht**, dass das gentechnisch hergestellte Humaninsulin mit dem menschlichen Insulin aus der Bauchspeicheldrüse **identisch** sei.

Trotzdem wird Ihnen fast jeder Arzt sagen, dass das Humaninsulin völlig identisch ist mit dem menschlichen Insulin. Ignoranz und Fehlinformation bei den Ärzten herrschen vor. Die aufsichtführenden Behörden wollen lieber erst gar nichts wissen, fühlen sich nicht zuständig oder weigern sich überhaupt einzugreifen. Die Patienten werden mit ihren Beschwerden nicht ernst genommen, ihre Fragen werden nicht beantwortet. Man hofft, dass wir die Fragerei irgendwann entnervt einstellen.

Allerdings ist dies keine Überlegung, die wir überhaupt anstellen können, da für uns das **Schweineinsulin lebensnotwendig** ist.

Wir sind zwischenzeitlich international vernetzt und wir sind keinesfalls gewillt, der Pharmaindustrie ohne Widerstand das Feld zu überlassen.

Was wir jedoch dringend benötigen, ist die Hilfe von Organisationen wie dem IQWiG. Nur so kann unserer Kritik die notwendige öffentliche Aufmerksamkeit verschafft werden.

Wir haben uns und wir werden uns weiterhin mit ähnlichen Briefen an sämtliche Organisationen wenden, von denen wir annehmen dürfen, dass sie gewillt sind uns zu helfen.

Aufgrund der Komplexität der Zusammenhänge ist dieser Brief sehr lang. Wir hoffen, dass unsere grundsätzlichen Überlegungen bei einer Beurteilung der Erstattungsfähigkeit von Insulinanaloga einbezogen werden. Humaninsulin ist nicht immer eine mögliche Alternative (s. Frau Hartje).

Jeder Patient muss die Wahlfreiheit haben, genau das Insulin zu verwenden, welches ihm am besten bekommt. Das **kann** ein **Analogainsulin**, das **kann** auch ein **Humaninsulin** sein. Für die überwiegende Anzahl der Mitglieder unseres Netzwerkes **ist** es allerdings nur das **Schweineinsulin**.

Es gibt hier leider keine pauschale Antwort!

Außerdem ist unbedingt noch zu beachten, dass jede (erzwungene) Umstellung von Analoginsulin auf Humaninsulin zu lebensbedrohlichen Anaphylaxien führen kann, **insbesondere** dann, wenn der Patient bereits einen Therapieversuch mit Humaninsulin abgebrochen hat (z. B. aufgrund von ständigem Erbrechen und Durchfällen). Hier besteht ein **ganz erhebliches Risiko** für die Auslösung einer **Anaphylaxie** bei der Umstellung auf Humaninsulin.

Hierüber müssen Ärzte und Patienten ganz dringend aufgeklärt werden! Kein Patient darf mit einem neuen Insulin einfach alleine gelassen werden. Sonst muss mit **weiteren Todesfälle** (lt. den Ergebnissen der o. g. Datenbank zumindest bei Human- und bei Analogainsulinen) gerechnet werden.

Es ist schlimm genug, dass die Ärzte niemals durch einen **Rote-Hand-Brief vor den lebensbedrohlichen Nebenwirkungen** (sowohl der Humaninsuline als auch der Analoginsuline) gewarnt worden sind und das, obwohl wir eine diesbezügliche Aufforderung an das BfArM - wg. einer Veranlassung dieser Briefe an die Pharmaindustrie - eingefordert hatten. Die UAW-Meldungen (s. o.) sprechen eine sehr deutliche Sprache, diese zu ignorieren, wäre mehr als fahrlässig und menschenverachtend.

Wir bitten Sie darum, die hier ausgeführten Zusammenhänge bei Ihrer Entscheidung bezüglich der Analogainsuline für Typ-1-Diabetiker (diese Überlegungen gelten im Grundsatz selbstverständlich auch für die Typ-2-Diabetiker!) mit einzubeziehen.

Es ist noch zu betonen, dass die **Diabetiker-Initiative A21** von pharmazeutischen Unternehmen oder (diesen Unternehmen nahestehenden) Gruppierungen **keinerlei Gelder oder Sachmittel erhält oder annehmen würde**. Wir sind ein loser Zusammenschluss von betroffenen Diabetikern, die sämtliche Aufwendungen aus ihrer privaten Tasche bezahlen. Ihre im Internet veröffentlichte Erklärung geht ihnen deshalb - von mir unterschrieben - morgen per Post zu.

Sämtliche Unterschriften aller Mitglieder unserer losen Gruppierung sind natürlich von uns in der Kürze der verbleibenden Zeit kaum beizubringen (wir haben nicht einmal

Stellungnahme: Diabetiker Initiative A21 – Seite 6 von 6

Mitgliederlisten). Sollten Sie aber genau dies von uns erwarten, **so betrachten Sie bitte die obigen Ausführungen als die persönlichen Ausführungen der betroffenen Diabetikerin Ursula Richts** und eben nicht als die, der Diabetiker-Initiative A21.

Mit der dringenden Bitte um Ihre Hilfe bei unserem Kampf um eine **freie Insulinwahl** und der **Wiedereinführung von Schweineinsulin** sowohl auf dem deutschen als auch auf dem internationalen Markt sowie in der Hoffnung auf die Berücksichtigung unserer Argumente verbleiben wir

mit freundlichen Grüßen

Ursula Richts
Diabetiker-Initiative A21
Forststraße 158A
70193 Stuttgart

Tel.: 0711/636 93 99

9. Hamburger Gesellschaft für Diabetes e.V.

Autor:

Dr. med. Jens Kröger

Adresse:

Glindersweg 80
21029 Hamburg

Stellungnahme: Hamburger Gesellschaft für Diabetes e.V. – Seite 1 von 3

Hamburger Gesellschaft für Diabetes

An das
IQWiG

HGD

Vorstandsvorsitzender
Dr. med. Jens Kröger
Glindersweg 80
21029 Hamburg
Tel.: 883056-20
Fax: 883056-54
Dr.J.Kroeger@t-online.de

,den 29.09.2006

Betrifft: A 05-02 Kurzwirksame Insulinanaloga beim Diabetes mellitus Typ 1

Stellungnahme der Hamburger Gesellschaft für Diabetes e.V. (HGD) zum Vorbericht des IQWiG „Kurzwirksame Insulinanaloga beim Diabetes mellitus Typ 1“.

Die Hamburger Gesellschaft für Diabetes e.V. (HGD) nimmt hiermit Stellung zum oben im Internet publizierten Vorbericht:

Vorbemerkung:

Die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 erfordert individuelle Therapieansätze gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Inwiefern Patienten mit kurzwirksamen Insulinanaloga eine verbesserte Stoffwechsellage erzielen, lässt sich anhand von randomisierten, kontrollierten und endpunktbezogenen Studien bezogen auf ein Gesamtkollektiv nur schwer beurteilen. Dementsprechend definiert sich die evidenzbasierte Medizin nach D. Sackett auch nicht allein auf den Punkt der wissenschaftlichen Studien. Zur evidenzbasierten Medizin gehören zusätzlich die Erfahrung des behandelnden Arztes sowie die Patientenpräferenz im Rahmen dessen wie er die Behandlung des Diabetes in sein Lebenskonzept einbinden kann. Hiervon hängt entscheidend die Stoffwechselqualität ab. RCT stellen sicherlich den Golden Standard in der Güte von Studien dar. Liegen diese jedoch nicht in ausreichendem Umfang vor, so müssen andere Studien in die Beurteilung miteinbezogen werden. Nach D. Sackett soll nach der best-verfügbaren Evidenzlage geurteilt werden so wird dieses Thema z.B. vom englischen Qualitätsinstitut NICE behandelt.

Durch die im Vergleich zur natürlichen Regulation unnatürlich langsame Aufnahme und die dosisabhängig relativ lange Wirkdauer subkutan injizierten Humaninsulins entstehen oft therapeutische Probleme wie zu hoch ansteigende Blutzuckerwerte nach dem Essen. Postprandiale Blutzuckerwerte sind für einen guten HBA 1 c mitverantwortlich. In der DCCT-Studie konnte gezeigt werden, dass der HBA 1 c die Anzahl der Folgeerkrankungen festlegt. Hinsichtlich eines „Best-HBA 1 C“ liegen keine Untersuchungen vor. Dementsprechend gehen wir als Therapeuten gegenwärtig davon aus eine für den Patienten „bestmögliche“ Einstellung ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko zu erzielen. Die DCCT-Studie belegt eine Korrelation zwischen HBA 1 c und Hypoglykämierisiko.

Hierbei besteht unter Humaninsulin ein erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen, dem u. a. oft mit der eigentlich unerwünschten Einnahme von Zwischenmahlzeiten begegnet werden muss. Durch die verlängerte Insulinwirkung der Normalinsuline kommt es insbesondere abends bei spätem Abendbrot immer wieder zu Hypoglykämieproblemen spät, da eine sichere Einschätzung der Blutzuckersituation vor der Nacht aufgrund anhaltender Insulinwirkung der Normalinsuline nicht vorliegt.

Im Folgenden soll auf Einzelergebnisse eingegangen werden:

1.) Lebensqualität:

In den Abschnitten zur Lebensqualität (5.3.5.1), Behandlungszufriedenheit (5.3.5.2) und in der abschließenden Diskussion (6) nimmt der Spritz-Ess-Abstand (SEA) eine bedeutende Stellung ein.

International anerkannt ist, dass bei der Therapie mit Humaninsulin ein SEA nach Blutzuckerausgangslage empfohlen wird. Dementsprechend wurden und werden in allen untersuchten internationalen Studien für Humaninsulin ein SEA vorgegeben. Dies erklärt sich alleine aus der Pathophysiologie der Normalinsuline.

Die im Vorbericht zitierten Studien hinsichtlich des SEA liefern keine ausreichende Evidenz, einen SEA generell abzulehnen. Es ist völlig unverständlich wie hier das IQWiG Studien zitiert, die bei weitem nicht die ansonsten vom IQWiG geforderte Studienqualität einhält (z.B. 6-wöchige !!! Studie von Scheen et al.¹ mit 15 Patienten !!!!). Die Fachinformationen der Normalinsuline legen dar, dass ein Spritz-Eßabstand erforderlich ist. Die Darstellung des IQWiG setzt sich somit über die Fachinformationen hinweg, was alleine aus rechtlicher Sicht nicht haltbar ist. Der SEA muss Patientenindividuell gewählt werden. Er hängt ab von dem Blutzuckerausgangswert, der Insulinempfindlichkeit des Patienten, der Insulinwirkung sowie der Mahlzeitenzusammensetzung. Da Patienten im Alltag häufig keinen SEA einhalten können, kann man nicht argumentieren, dass ein SEA bei Normalinsulinen nicht zu einer leitliniengerechten, zielorientierten Diabetestherapie gehören. Es sollte der Umkehrschluss gelten, dass Patienten dadurch, dass sie häufig keinen SEA einhalten können, eine Therapiemöglichkeit an die Hand bekommen sollten für die kein SEA erforderlich ist, wie dies bei den kurzwirksamen Insulinanaloga gegeben ist.

2.) Zur Schaden-Nutzen Relation

Die Ausführungen in Einleitung und Diskussion des Vorberichts über eine angeblich unklare Lage bezüglich des mitogenen Schadenpotentials von Insulinanaloga sind nicht durch wissenschaftliche Belege gedeckt.

Zuständig für die Zulassung von Arzneimitteln in Europa ist die EMEA. Aus der Beurteilung der EMEA geht jedoch eindeutig hervor, dass „keine Hinweise auf signifikante oder relevante Unterschiede des tumorigenen Potentials zwischen kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin bestehen“.

3.) Auswahl der Studien

Die Beschränkung der Datenbasis auf randomisierte, klinische Studien (RCTs) allein ist nicht geeignet, um eine umfassende und praktisch relevante Beurteilung des Nutzens von Insulinanaloga gegenüber von Humaninsulin sicher zu stellen. RCTs

Stellungnahme: Hamburger Gesellschaft für Diabetes e.V. – Seite 3 von 3

reflektieren u. a. aufgrund der Arzt- und Patientenselektion, bewusster Studienteilnahme, forcierter Stoffwechseleinstellung und erhöhter Compliance nicht uneingeschränkt die Bedingungen der patientenrelevanten Behandlung.

Dieses Vorgehen befindet sich in direktem Widerspruch zu den anerkannten Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin (EBM) nach Sackett. Dabei steht die beste verfügbare Evidenz aus Studien aller Evidenzklassen auf einer Stufe mit der Erfahrung des Arztes und den Präferenzen des Patienten.

Zusammenfassung:

Durch die Beschränkung der Datenbasis auf randomisierte, klinische Studien (RCT) allein ist eine umfassende und praktisch relevante Beurteilung des Nutzens von kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber kurzwirksamen Humaninsulin beim Typ 1 Diabetes nicht vorhanden.

Dieses Vorgehen entspricht nicht den anerkannten Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin nach D. Sackett. Die vom IQWiG selbst bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien für zugrunde gelegte Studien- insbesondere die Behandlungsdauer - führen zu einer Basis für die Analyse, die sich erheblich von der Grundlage ähnlich gearteter Metaanalysen im internationalen Umfeld unterscheidet. Sowohl das englische Institut NICE als auch die Cochrane Library berücksichtigen in ihren Untersuchungen eine doppelt so große Anzahl von Studien (Das IQWiG reduziert die relevanten Studien von 1293 auf 9 Studien). Des Weiteren kommen diese Institutionen aufgrund der Datenlage dementsprechend zu anderen Ergebnissen. So sieht das NICE einen Nutzen der kurzwirksamen Analoga beim Typ 1 Diabetes. Die Cochrane Library beschreibt einen signifikanten HbA_{1c} Unterschied hinsichtlich der kurzwirksamen Analoga in der Insulinpumpentherapie bei Typ 1 Diabetikern im Vergleich zum Normalinsulin. Wir bitten Sie daher ihren Vorbericht zu korrigieren und zu überarbeiten.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Jens Kröger
(Vorstandsvorsitzender der Hamburger Gesellschaft für Diabetes e.V.)

10. Initiative für den Erhalt tierischer Insuline

Autor:

Daniel Györe

Adresse:

Friedrichsstr. 14
02977 Hoyerswerda

Stellungnahme zum Vorbericht

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1
(vorläufige Nutzenbewertung)
[Auftrag A05/02]
Version 1.0
Stand: 28.08.2006

Ich bin der Auffassung, dass Insulinanaloga nicht in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen werden sollten, weil es kein Nutzen im Gegensatz zu Humaninsulin bringt. Was aber in dem Bericht fehlt, sind Hinweise auf die Einstellung der Patienten mit tierischen Insulinen insbesondere das Semilente. Viele Patienten sind noch auf dieses Insulin angewiesen bzw. vertragen nur tierische Insuline. Im nachfolgenden Text möchte ich dies näher erläutern:

1. Analoga

Die Diskussion über den verkürzten Spritz- Essabstand ist Unfug. Denn es kommt hier nicht auf das Insulin an, sondern auf den Blutzuckerwert. Abgesehen davon ist bestätigt, dass Analoga krebsfördernd ist. Das fehlt auch in dem Vorbericht. Im Anhang habe ich dazu eine Erklärung beigefügt. Entsprechende Studien gibt es auch bei Novo Nordisk, die aber von der besagten Firma nicht herausgegeben werden.

2. Humaninsulin

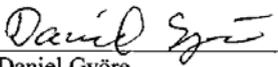
Manche Menschen haben große Probleme bei der Umstellung auf Humaninsulin. Hierzu möchte ich bemerken, dass diesen Menschen, die Alternative geboten wird, sie wieder auf tierisches Insulin zurückzustellen. Zu nennen ist hier u. a. die fehlende Hypoglykämiewahrnehmung. Denn das Humaninsulin ist kein menschliches Insulin, sondern wird synthetisch gewonnen. Während bei Humaninsulin den aus mit menschlicher DNA verbundenen Colobakterien (Lilly) oder Bäckerhefe (Novo Nordisk) Bestandteile tierischen Ursprungs beigefügt werden, die da sind : Schweinepankreas, Schweinegelatine, Casein von Kuhmilch, Rinderextrakt, Lachs, Vogelfedern zur Herstellung von L-Threonin (siehe EMEA zu jedem Humaninsulinpräparat: Scientific Discussion: Virals safety and TSE assessment), ist das Insulinanaloga ein reines gentechnisches Erzeugnis. Auch dazu finden Sie die nötigen Infos im Anhang. Eine Gruppe von Diabetiker kommt weder mit Human- noch mit Analoginsulin zurecht.

3. Tierische Insuline

Die logische Alternative liegt also auf der Hand, dass Menschen die auch mit Humaninsulin nicht zurecht kommen auf tierische Insuline zurückgestellt werden. Selbst die WHO empfiehlt die Rückumstellung auf tierisches Insulin bei fehlender Hypoglykämiewahrnehmung unter Humaninsulin. Auch dazu finden Sie einige Unterlagen im Anhang. Deswegen sollten tierische Insuline wieder in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen werden. Tierische Insuline dürfen laut §73(3) AMG aus dem Ausland importiert werden. Bei Auslandsapotheken, wie Runge Pharma können tierische Insuline schon ab 13 Euro pro Ampulle bestellt werden. Da es hier nun mal um die Kosten geht, dürfte dieses Angebot wohl sehr entgegenkommend sein. Semilente Insuline sind zum Beispiel aus Polen verfügbar. Damit fallen auch die teuren Hypoglykämiewahrnehmungstrainings bei Humaninsulin weg.

Stellungnahme: Initiative für den Erhalt tierischer Insuline – Seite 2 von 2

Der Rückzug natürlicher tierischer Insuline und die jetzige Präsenz des Analogas haben nur einen marktstrategischen Vorteil für die Pharmaindustrie und dienen nicht zum Wohle des Patienten. Die Ärzte und Krankenkassen wurden absichtlich nicht über die weitere Verfügbarkeit tierischer Insuline aufgeklärt, da die Pharmaindustrie nur ihre teuren Produkte an den Mann bringen will, die für den Patienten keine nennenswerten Vorteile bringt. Hinzu kommt, dass unter gentechnischen Insulinen, wie Analoga, zu viele Blutzuckermessungen am Tag erforderlich sind, damit man den Stoffwechsel im Griff behält. Die Folge davon ist ein erhöhter Bedarf an Teststreifen, welches auch nicht gerade zur Kostensenkung beiträgt.


Daniel Györe

11. Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH (IGES)

Autoren:

Prof. Dr. med. Bertram Häussler
Dr. med. Ernst-Günther Hugemeyer
Phillipp Storz, M.A.

Adresse:

Wichmannstr. 5
10787 Berlin

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 1“ (A05/02)

durch

Prof. Dr. med Bertram Häußler, Dr. med. Ernst-Günther Hagenmeyer, Philipp Storz M. A.

IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH
Wichmannstraße 5, 10787 Berlin
Tel.: 030 -23 08 09-0; E-Mail: kontakt@iges.de; www.iges.de

Inhalt

1	Kritik der Methodik der Nutzenbewertung	1
1.1	Metaanalysen zu den Wirkstoffen	1
1.2	Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung	2
2	Veränderte Ergebnisse bei korrigierter Methodik	3
2.1	Ergebnisse wirkstoffübergreifender Metaanalysen	3
2.2	Ergebnisse bei veränderten Einschlusskriterien	3
3	Fazit.....	3
4	Anhänge	4
5	Literaturverzeichnis	6

1 Kritik der Methodik der Nutzenbewertung¹

Die in dem Vorbericht zur Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin angewandte Methodik (IQWiG 2006) ist nach unserer Auffassung unvollständig. Im Folgenden werden zunächst diese Defizite benannt und begründet. Da diese erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Nutzenwertung haben, werden die sich für wesentliche Ergebnisgrößen ergebenden Konsequenzen dargestellt und es werden die aus unserer Sicht notwendigen Änderungen bezüglich der Nutzenbewertung formuliert.

1.1 Metaanalysen zu den Wirkstoffen

Entsprechend der Fragestellung zur Nutzenbewertung, die einen Vergleich mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich mit kurzwirksamem Humaninsulin (IQWiG 2006:5) beinhaltet, sollte die vergleichende Bewertung eine zusammengefasste Darstellung der Ergebnisparameter für alle drei Insulinanaloga gegenüber kurzwirksamem Humaninsulin enthalten. Dies ist im Vorbericht nicht der Fall, da dort lediglich Studien der unterschiedlichen Insulinanaloga jeweils separat mit kurzwirksamem Humaninsulin verglichen werden.

¹ Dem Gliederungsvorschlag des Anhebungsformblattes entsprechend, sind die Darlegungen dieser Stellungnahme als zu Punkt 3 „Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik“ gehörig anzusehen.

Das von uns vorgeschlagene Vorgehen wird auch in dem systematischen Cochrane-Review zu derselben Fragestellung angewendet (Siebenhofer, Plank et al. 2004; Siebenhofer, Plank et al. 2004; Plank, Siebenhofer et al. 2005). Dort werden jeweils die Studien zu allen Analoga gemeinsam in Metaanalysen zusammengefasst dem Humaninsulin gegenübergestellt. Diese Vorgehensweise ist sachlich auch dadurch gerechtfertigt, dass mindestens die Wirkstoffe Insulin Lispro und Insulin Aspart einen nahezu gleichen glykämischen Verlauf bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 aufweisen (Plank, Wutte et al. 2002; Homko, Deluzio et al. 2003).

1.2 Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

Das im Vorbericht angewandte Einschlusskriterium „E8“ (IQWiG 2006:9), das eine Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen (bei Cross-Over-Studien je Behandlungsarm) vorsieht und Studien kürzerer Dauer ausschließt, erscheint als nicht sachgerecht. Die Nutzenbewertung sollte daher um weitere Studien kürzerer Dauer ergänzt werden, die ansonsten den Einschlusskriterien entsprechen.

Die Einschränkung auf Studien von mindestens 24 Wochen Dauer erscheint sachlich nicht hinreichend begründet. Im Vorbericht wird „Konformität“ mit einer Empfehlung der European Medicines Agency (EMA 2002) zur Durchführung von konfirmatorischen Studien in der Diabetestherapie zu Insulinanaloga angeführt: dort werde eine Studiendauer von mindestens 6-12 Monaten gefordert. In der EMA-Guidance wird formuliert: „For insulin analogues, a duration of the comparative period of 6 month may be sufficient [...]“ (EMA 2002:11). Zunächst ist zu bemerken, dass es sich hier um eine vorsichtig formulierte Empfehlung handelt, die zudem auf die Fragestellung der Zulassung gerichtet ist, die im Vorbericht zur Nutzenbewertung nicht in Frage steht. Die EMA-Empfehlung enthält überdies keinerlei Hinweise auf Evidenz, die die Festsetzung einer Mindeststudiendauer auf 24 Wochen stützen könnte. Nach unserer Kenntnis existieren bisher auch keine diesbezüglichen empirischen Nachweise. Überdies ist der mögliche Einfluss der Studiendauer auf die Ergebnisse für unterschiedliche Ergebnisparameter differenziert zu beurteilen. Dazu ist folgendes festzustellen:

- Hinsichtlich der langfristigen Blutzuckereinstellung, gemessen am HbA1c-Wert, der die irreversible Glykierung des Hämoglobins angibt, ist von einer Erythrozyten-Lebensdauer von 120 Tagen auszugehen. Es gilt jedoch, dass „Der Anteil des HbA1 bzw. HbA1c am gesamten HbA proportional zu dem zeitlichen Mittelwert der vorherrschenden Blutglukosekonzentration während der 6-8 Wochen vor der Messung (entsprechend einem mittleren Alter der Erythrozyten im Erythrozyten-Pool von 60 Tagen) [ist]“ (Berger M (Hg.) 2000:52), sodass eine Messung des HbA1c nach einem Zeitraum von 6-8 Wochen eine valide Aussage über die Blutzuckereinstellung in diesem Zeitraum zulässt.
- In Bezug auf die beobachtete Hypoglykämierate zeigen die in den Vorbericht eingeschlossenen Zulassungsstudien zu Insulin Lispro (Z011 2005; Z013 2005; Z015 2005) einen Rückgang der Hypoglykämierate im Studienverlauf, der insbesondere in den ersten 2-3 Monaten zu beobachten ist (s. Anhang 1, Abbildung 1). Nachfolgend ändert sich diese Rate nur noch geringfügig. Die eingeschlossenen Studien zu Insulin Aspart 035 (Home, Lindholm et al. 2000) und 036 (Raskin, Guthrie et al. 2000) berichten über einen Rückgang der Rate schwerer Hypoglykämien in der Lispro-Gruppe bzw. über einen Rückgang in der Extensions-Studie. Im Ergebnis ergibt sich aus angegebenen Analysen kein Hinweis darauf, dass eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen im Unterschied zu kürzeren Studien eine validere Einschätzung der Auswirkung der verglichenen Therapieformen auf das Auftreten von Hypoglykämien erlaubt.
- Bei der Erhebung der Lebensqualität beziehen sich die Fragebogeninstrumente auf die aktuelle Situation des Patienten bzw. auf überschaubare Zeiträume von wenigen Wochen vor der Befragung. Berücksichtigt werden kann eine Phase, in der Anfangsschwierigkeiten mit einer neuen Therapie überwunden werden, eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten kann aber damit nicht begründet werden. Beispielsweise wird für das DTSQ-Instrument, das in der Mehrheit der Studien zum Einsatz kommt, eine Mindestdauer der Intervention von 8 bis 12 Wochen empfohlen (Bradley 2006).

Unseres Erachtens ist die angemessene Vorgehensweise bei dieser Sachlage, Studien auch mit kürzerer Dauer in die Nutzenbewertung aufzunehmen. Die minimale Studiendauer sollte unter der Berücksichtigung der genannten Aspekte mindestens so gewählt werden, dass aussagekräftige und verlässliche Messungen der Ergebnisparameter möglich sind. Die Untergrenze für die Studiendauer wird hier durch Eigenschaft der Messbarkeit der langfristigen Blutzuckereinstellung (HbA1c-Wert) bestimmt, sodass es sachgerecht ist, Studien mit einer Dauer von mindestens 8 Wochen in die Nutzenbewertung einzuschließen. Die systematische Übersichtsarbeit von Siebenhofer, Plank et al. (2004) schließt sogar Studien mit einer Mindestdauer von vier Wochen ein.

2 Veränderte Ergebnisse bei korrigierter Methodik

2.1 Ergebnisse wirkstoffübergreifender Metaanalysen

Führt man eine Metaanalyse durch, die die eingeschlossenen Studien bezüglich aller Insulinanaloga zusammenfasst, so zeigt sich nach jeweils 6 bzw. 12 Monaten (je nach Studiendauer) eine signifikante Senkung des HbA1c-Wertes um -0,14% (95%-KI [-0,21; -0,07]) zu Gunsten der Analoga. Fasst man jeweils die Ergebnisse nach 6 Monaten zusammen, so zeigt sich dasselbe Bild (s. Anhang 2, Abbildung 2, Abbildung 3). In Bezug auf das Auftreten schwerer Hypoglykämien zeigt sich ein Vorteil für die Insulinanaloga, mit einer Odds-Ratio (OR) von 0,83 (95%-KI [0,66; 1,03]) bis 0,88 (95%-KI [0,66; 1,18]), der jedoch auf dem 5%-Niveau nicht signifikant ist (s. Anhang 2, Abbildung 4).

2.2 Ergebnisse bei veränderten Einschlusskriterien

Wird das Einschlusskriterium zur Studiendauer erweitert, so sind weitere Studien einzubeziehen. So wurden in der bereits zitierten systematischen Übersichtsarbeit (Cochrane-Review) (Siebenhofer, Plank et al. 2004; Siebenhofer, Plank et al. 2004; Plank, Siebenhofer et al. 2005) z.B. 20 Studien in Bezug auf den Parameter HbA1c eingeschlossen, während der Vorbericht des IQWiG auf Grund seiner engeren Einschlusskriterien nur 7 Studien zugelassen hat. Alle anderen Ein- und Ausschlusskriterien waren gleich. Die Einbeziehung dieser Studien verändert das Bild zu den unterschiedlichen Nutzenaspekten bzw. zur Erreichung patientenrelevanter Therapieziele:

- **HbA1c:** Das Cochrane-Review (Siebenhofer, Plank et al. 2004) stellte in seiner Metaanalyse einen signifikanten Vorteil von -0,12%-HbA1c (95%-KI [-0,17; -0,07]) für die Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin fest.
- **Schwere Hypoglykämien:** In der Cochrane-Review (Siebenhofer, Plank et al. 2004) wurde die Inzidenz schwerer Hypoglykämien mit Werten zwischen 0 und 247,3 Episoden (Median 20,3) für die Insulinanaloga und zwischen 0 und 544 Episoden (Median 37,2) für die Humaninsuline angegeben.

Auf Grund seiner eng gefassten Einschlusskriterien und der sich daraus ergebenden geringen Zahl von Studien können im Vorbericht keine Aussagen zu einzelnen Patientengruppen gemacht werden. Das Cochrane-Review konnte auf der Basis der größeren Zahl von eingeschlossenen Studien jedoch Aussagen zu den Subgruppen "Patienten mit Pumpentherapie" (CSII) bzw. "intensivierter Insulin-Therapie" (IIT) treffen. Sowohl Patienten mit Pumpentherapie als auch Patienten mit intensivierter Therapie hatten signifikant bessere HbA1c-Werte unter Analoginsulin im Vergleich mit Humaninsulin (CSII: -0,19% HbA1c (95%-KI [-0,27; -0,12]; IIT: -0,08%-HbA1c 95%-KI [-0,15; -0,02]).

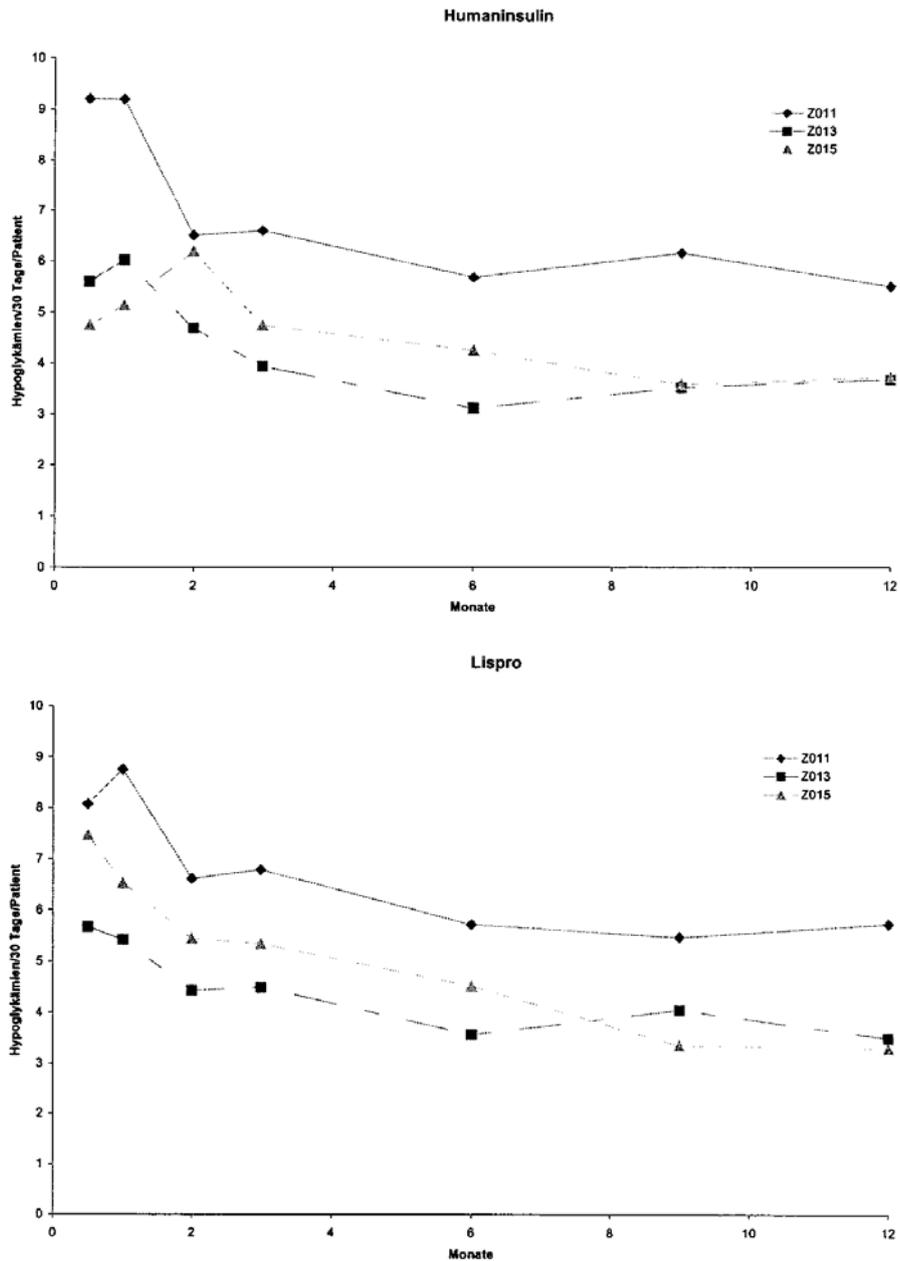
3 Fazit

Der Vorbericht erweckt den Eindruck, es seien keine Unterschiede zwischen den Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin erkennbar. Demgegenüber zeigen das Cochrane-Review, wie auch die in unserer Metaanalyse (siehe 2.1) zusammengefassten Einzelergebnisse, dass Insulinanaloga Vorteile gegenüber Humaninsulin haben. Zu erwähnen bliebe noch, dass der Leiter des IQWiG (Prof. Sawicki) an der zitierten Cochrane-Review als Mitautor beteiligt war.

4 Anhänge

Anhang 1: Extraktion der Daten zu Hypoglykämieraten im Studienverlauf der Zulassungsstudien zu Insulin Lispro (Z011, Z013, Z015)

Abbildung 1: Hypoglykämieraten in den Zulassungsstudien zu Insulin Lispro (2011, 2013, 2015)

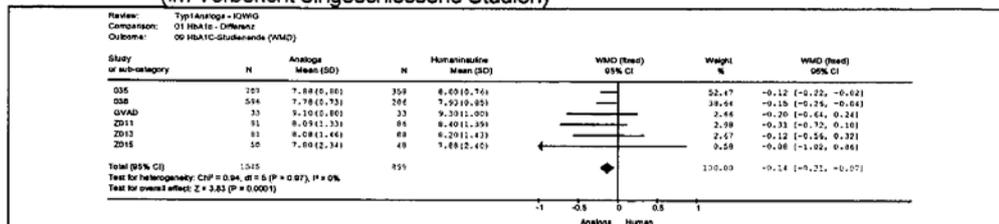


Quelle: 2011, 2013, 2015; Eigene Darstellung

Seite 4 von 6

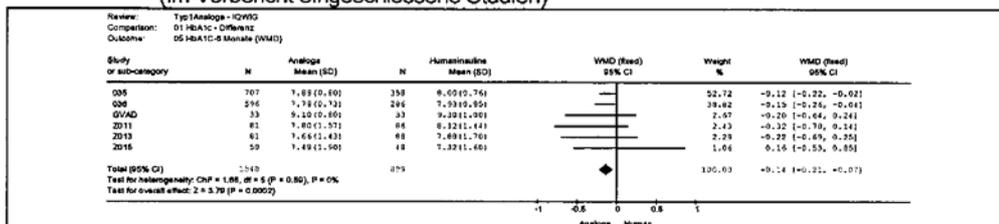
Anhang 2: Metaanalysen der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Abbildung 2: Metaanalyse HbA1c - Differenz am Studienende
 (im Vorbericht eingeschlossene Studien)



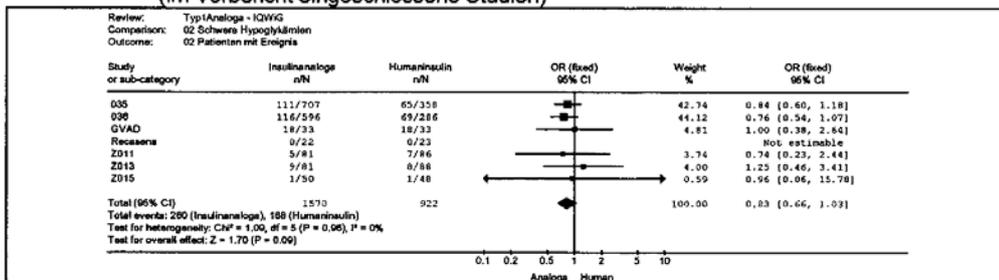
Quelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage des Vorberichts (IQWiG 2006)

Abbildung 3: Metaanalyse HbA1c - Differenz nach 6 Monaten
 (im Vorbericht eingeschlossene Studien)

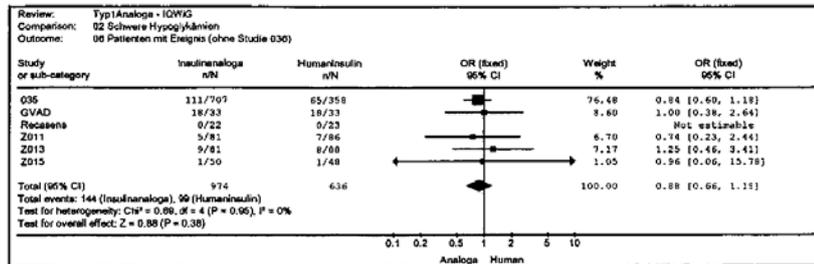


Quelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage des Vorberichts (IQWiG 2006)

Abbildung 4: Metaanalyse Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie
 (im Vorbericht eingeschlossene Studien)



Für die Studie 036 sind im Vorbericht lediglich Ereignisraten pro Patientenjahre angegeben. Um die Studie in die Metaanalyse einbeziehen zu können, wurde die Patientenzahl an Hand des Verhältnisses von Ereignisrate, Anzahl von Ereignissen und Anzahl von Patienten der Studie 035 geschätzt. Wird die Studie 036 ausgeschlossen zeigt sich ein geringfügig anderes Ergebnis:



Quelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage des Vorberichts (IQWiG 2006)

5 Literaturverzeichnis

- Berger M (Hg.) (2000). Diabetes mellitus. München, Jena (2., neubearb. u. erw. Aufl.), Urban & Fischer Verlag.
- Bradley, C. (2006). Persönliche Korrespondenz (Clare Bradley, PhD, Professor of Health Psychology, University of London ist Autorin des DTSQ-Instruments).
- EMA (2002). NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS. LONDON, COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
- Home, P. D., A. Lindholm, et al. (2000). "Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial." Diabet Med 17(11): 762-70.
- Homko, C., A. Deluzio, et al. (2003). "Comparison of insulin aspart and lispro: pharmacokinetic and metabolic effects." Diabetes Care 26(7): 2027-31.
- IQWiG (2006). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 1. Vorbericht 05/02. Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).
- Plank, J., A. Siebenhofer, et al. (2005). "Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus." Arch Intern Med 165(12): 1337-44.
- Plank, J., A. Wutte, et al. (2002). "A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes." Diabetes Care 25(11): 2053-7.
- Raskin, P., R. A. Guthrie, et al. (2000). "Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes." Diabetes Care 23(5): 583-8.
- Siebenhofer, A., J. Plank, et al. (2004). "Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy." Diabetologia, Vol. 47: 1895-1905.
- Siebenhofer, A., J. Plank, et al. (2004). "Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus." Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews(4).
- Z011 (2005). Clinical Study Summary: Study F3Z-MC-IOAA(b), www.lillytrials.com. 2006.
- Z013 (2005). Clinical Study Summary: Study F3Z-MC-IOAC(b), www.lillytrials.com. 2006.
- Z015 (2005). Clinical Study Summary: Study F3Z-MC-IOAE, www.lillytrials.com. 2006.

12. Institut für klinische Forschung und Entwicklung GmbH (IKFE)

Autoren:

Prof. Dr. Dr. med. Andreas Pfützner

Prof. Dr. med. Thomas Forst

Adresse:

Parcusstraße 8

55116 Mainz



INGEGANGEN 29. Sep. 2006

Institut für klinische Forschung
und Entwicklung GmbH
Parcusstraße 8
55116 Mainz
Fon 00 49 – 6131 – 5763610
Fax 00 49 – 6131 – 5763611
Internet [http:// www.ikfe.de](http://www.ikfe.de)

Mainz, 28.09.06

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

**Stellungnahme zum Vorbericht über „Kurzwirksame Insulinanaloga zur
Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus“
Auftrag: A05/02**

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Sawicki,

Anbei übersenden wir Ihnen fristgerecht unsere Stellungnahme zum Insulinanaloga-Vorbericht beim Typ 1 Diabetes. Auch wenn Sie unsere öffentlichen Stellungnahmen im letzten Gespräch mit den Patientenvertretern in Ihrem Haus als zu polemisch bezeichnet haben, möchten wir Sie gerne darauf hinweisen, dass unsere Argumente trotzdem stichhaltig sind. Gerne stehen wir auch für eine persönliche Diskussion zu diesem Thema zur Verfügung.

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Die im Vorbericht als relevant akzeptierten 10 Studien stellen ca. 0,7 % der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz dar. Zahlreiche sehr gute Studien zu den Analoga wurden aufgrund einer willkürlich und nicht wissenschaftlich abgesicherten Argumentation nicht zur Bewertung herangezogen. Diese Vorgehensweise macht den Bericht im Prinzip in seiner vorliegenden Form wertlos. Die Auswahl der analysierten Studien bedarf einer sinnvollen wissenschaftlichen Überarbeitung unter diabetologischen Gesichtspunkten. Einzelheiten hierzu sind der beiliegenden Originalpublikation (Forst T., Pfützner A.: Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetikern ohne Zusatznutzen? Stellungnahme zum Vorbericht Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1 vom 28.08.2006; Diabetes, Stoffwechsel und Herz (DSH), 15, 2006, accepted, in press) zu entnehmen.

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Die Bewertung der wenigen Originalstudien, die letztendlich als relevant angesehen wurden, erfolgte ideologisch einseitig und ohne diabetologische und biometrische Expertise. Einzelheiten hierzu sind ebenfalls der beiliegenden Arbeit Forst et al. zu entnehmen. Hinzu kommt noch die verwendete Originalliteratur teilweise

Stellungnahme: Institut für klinische Forschung und Entwicklung (IKFE) – Seite 2 von 2

sinnentfremdend und aus dem Zusammenhang gerissen zitiert wird. Besonders gravierend ist die Zitierung der Arbeit von Buse et al Diabetes Care, 26:1615-1618; 2003, die als Beleg für die Unwichtigkeit niedriger postprandialer Blutzuckerwerte verwendet wird. Tatsache ist, dass der Autor seine Arbeit bereits in der nächsten Ausgabe in einem Lesebrief relativiert hat, was von den unbekanntenen Autoren des Berichtes verschwiegen wird (siehe Anlage, Buse JB, Diabetes Care 26:2700-2701, 2003).

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Das IQWiG verletzt im Gesamten Bericht systematisch seine eigenen Qualitätskriterien sowie Grundregeln der wissenschaftlichen Publizistik (für Einzelheiten: siehe beiliegende Publikation Forst T., Pfützner A., DSH). Die Interessenskonflikte sowohl der Autoren als auch der externen Reviewer bleiben dem Leser verschlossen. Bis zum Beweis des Gegenteils muss davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um Personen handelt, die eigene Interessen verfolgen, die nicht notwendigerweise mit den Interessen der Krankenversicherten Deutschlands übereinstimmen.

Über einen persönlichen Austausch zu diesen Themen würden wir uns sehr freuen

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. Dr. Andreas Pfützner


Prof. Dr. Thomas Forst

13. Interessengemeinschaft betroffener Eltern

Autor:

Dr. Uwe Strahmann

Adresse:

Steinbacherstr. 4
58453 Witten

EINGEGANGEN 29. Sep. 2006

Interessengemeinschaft betroffener Eltern
Dr. Uwe Strahmann
Steinbachstraße 4
58453 Witten

27.09.2006

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburgerstr. 27

51105 Köln

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sie kommen in dem uns vorliegenden Vorbericht A05/02, Version 1.0 vom 28.08.2006 zu dem Schluss, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, um eine Kostenübernahme der Krankenkassen für schnelle Insulinanaloga weiter zu rechtfertigen. Nach heutigem System der Kostenerstattung bedeutet dies, dass die Kosten für diese Medikamente nicht erstattet werden, so lange preiswertere Alternativen bestehen (Normalinsulin ist im Tagesdurchschnitt bei Erwachsenen 30 Cent billiger).

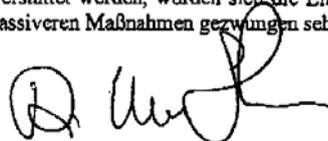
Als Betroffene bzw. Eltern eines betroffenen Kindes möchten wir Sie auf folgende Fakten aufmerksam machen:

- 1) Durch Insulinanaloga sind schnelle Blutzuckerwertkorrekturen möglich, die einen gleichmäßigen Blutzuckerverlauf bewirken. Dadurch werden negative Langzeitfolgen bzw. Spätschäden vermieden.
- 2) Die Lebensqualität wird durch die Insulinanaloga erheblich erhöht, da die Tagesabläufe nicht mehr durch strenge Essenszeiten, -mengen und Verabreichungszeiten starr reglementiert sind.
- 3) Die persönlichen Erfahrungswerte der Betroffenen, ihrer Angehörigen und ihres sozialen Umfeldes zeigen ausschließlich positive Effekte.
- 4) Langzeitstudien, die strengen wissenschaftlichen Maßstäben genügen, waren aufgrund der kurzen Dauer der Verfügbarkeit bislang nicht möglich. Entsprechende Studien würden jedoch diese Beobachtungen wissenschaftlich belegen und wären begrüßenswert.

Positive Effekte sind unter anderem:

- Stabilisierung der familiären Beziehungen
 - Verbesserte Akzeptanz des Diabetes bei den betroffenen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen
 - Vergrößerung der Autonomie
 - Ermöglichung von gezielterem und berechenbarerem Handeln
 - Vermeidung von kostspieligen Krankenhausaufenthalten, da Entgleisungen frühzeitig korrigiert werden können
- 5) Die medizinischen Fortschritte im Rahmen der intensivierten konventionellen Therapie der letzten Jahre wären umsonst. Weitere Forschungen zu diesem Themenkomplex der Diabetesbehandlung wären nicht mehr möglich. Die Konsequenzen unter anderem für den Wirtschaftsstandort Deutschland wären nicht absehbar.
 - 6) Es kann nicht sein, dass unter dem Deckmantel einer wissenschaftlichen Diskussion einer Zweiklassen-Medizin-Gesellschaft Vorschub geleistet wird. Diese Diskussion wird zudem auf dem Rücken unserer durch die Krankheit ohnehin schon erheblich belasteten Kinder ausgetragen.
 - 7) Sollte sich als Konsequenz herausstellen, dass die kurzfristigen Insulinanaloga durch die gesetzlichen Krankenkassen nicht mehr erstattet werden, würden sich die Eltern der betroffenen Kinder und Jugendlichen sicherlich zu massiveren Maßnahmen gezwungen sehen.

Mit freundlichen Grüßen
Interessengemeinschaft betroffener Eltern¹



¹ Anlage: Unterschriftenliste

10'S 0260077 2120

BOFEST CONSULT GMBH

29-SEP-2006 12:49

14. Lilly Deutschland GmbH

Autoren:

Dr. med. Hans-Nikolaus Schulze-Solce

Dr. med. Christof Kazda

Dr. med. Beate Kretschmer

Dr. med. Hans-Joachim Weber

Adresse:

Saalburgstr. 153

61350 Bad Homburg

Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH zum IQWiG Vorbericht A05/02

Grundsätzliches

Der vorliegende Vorbericht „Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ1“ vom 28.08.2006 weist erhebliche inhaltliche sowie methodische Mängel auf. Da wegen der vorgegebenen Beschränkung der Länge dieser Stellungnahme eine detaillierte Analyse dieser Mängel hier nicht möglich ist, verweisen wir auf die Publikation von Forst und Pfützner (2006), die sich mit der problematischen Methodik des IQWiG Vorberichts umfassend auseinandersetzt und der wir voll zustimmen. Die Schlussfolgerung des Berichtes, dass der „Langzeitnutzen / -schaden der kurzwirksamen Insulinanaloga insgesamt unklar“ sei, ist daher unzutreffend und unbegründet.

Die Entwicklung der kurzwirksamen (kw) Insulinanaloga war durch die erhöhte Nebenwirkungsrate von Humaninsulin im Rahmen einer nahe-normoglykämischen Stoffwechseleinstellung motiviert und wurde bereits Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts von der JDRF gefordert. Insbesondere die erhöhte Rate schwerer Hypoglykämien, welche in der DCCT-Studie unter einer intensivierten Insulintherapie beobachtet wurde, rechtfertigte die Notwendigkeit der Entwicklung kurzwirksamer Insulinanaloga. Dass die Einführung von Insulin lispro (Lispro) für Patienten mit Typ 1 Diabetes einen Zusatznutzen darstellt, konnte im Jahre 2001 eindrucksvoll belegt werden (Chase et al. 2001). In dieser Beobachtungsstudie an 884 Typ 1 Diabetes Patienten unterschiedlicher Altersklassen konnte durch den Einsatz von Lispro eine signifikante Reduktion der mittleren HbA1c-Werte ohne Zunahme der Hypoglykämierate erreicht werden.

Die Vorteile der kw Insulinanaloga sind in der Folge durch zahlreiche pharmakokinetische und klinische Studien eindeutig belegt, sind Teil der Fachinformationen und sind in der Fachwelt akzeptiert. Das Fazit dieses Vorberichts ist daher überraschend und nicht nachvollziehbar. Wegen der verfügbaren qualitativ hochwertigen Studien ist das Ergebnis unzutreffend.

A Im Vorbericht fehlen folgende Originalstudien

1. Studien von Lalli et al. 1999, und Del Sindaco et al. 1998

Bei Lalli et al. (1999) handelt es sich um eine 12 Monatsstudie, die konsequent die pharmakokinetischen und -dynamischen Unterschiede von kw Insulinanaloga und Humaninsulin beachtet und die optimierte Insulintherapie untersucht. Hier wurde Lispro unmittelbar vor der Mahlzeit und Humaninsulin mit einem Spritz-Essabstand (SEA) von 10-40 min gegeben. Die beiden Gruppen unterschieden sich außerdem durch die Basalinsulingabe (NPH). Während in der Humaninsulin-Gruppe NPH im Durchschnitt 1.5 mal gegeben wurde, sollten die Patienten unter Lispro wegen der Pharmakokinetik des Analogons NPH-Insulin zu jeder Mahlzeit (durchschnittlich 3.4 mal) einzuspritzen. Die 24-Stunden-Insulindosis war jedoch in beiden Gruppen nahezu identisch (32,5 vs. 32 I.E.). Patienten unter Lispro hatten signifikant weniger Hypoglykämien und ab dem 2. Monat durchgehend bis zum 12. Monat signifikant bessere HbA1c Werte.

Die Studie von Lalli et al. (1999) wurde aus dem Vorbericht mit der Begründung ausgeschlossen, dass in den Gruppen unterschiedliche Blutzucker senkende Behandlungen angewendet wurden, wodurch keine „in beiden Gruppen vergleichbare“ Blutzucker senkende Behandlung mehr gegeben sei (IQWiG-Ausschlusskriterium E4). Diese Argumentation ist für uns unverständlich. Die Notwendigkeit, die basale Insulinversorgung bei Verwendung eines kw Insulinanalogons im Hinblick auf bessere HbA1c Werte und Hypoglykämiefrequenzen anzupassen, ist unter Diabetologen bekannt und allgemein akzeptiert, da eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, gemessen anhand des HbA1c, unter kw Insulinanaloga nur mög-

lich ist, wenn gleichzeitig die Substitution des Basalinsulins angepasst wird. Lediglich in den Zulassungsstudien kann dieser Grundsatz nicht berücksichtigt werden, da hier regulatorische Vorgaben zu einer identischen Basalinsulinversorgung zwingen. Die Studie von Lalli et al. untersucht daher die Versorgungsrealität unter RCT Bedingungen.

Bereits im Jahr 1998 publizierte P. Del Sindaco eine Studie (1998), die systematisch untersuchte, ob eine Intensivierung der Basalinsulintherapie, welche in den Zulassungsstudien lediglich aus einer einzigen nächtlichen NPH Insulininjektion bestand, einen Zusatznutzen in der Behandlung von Patienten mit Typ 1 Diabetes bringt. In dieser 4-armigen cross-over Studie zeigte sich, dass eine Nicht-Anpassung der Basalinsulinbehandlung bei Verwendung von Lispro keine besseren HbA1c Werte liefert als Humaninsulin, sondern das Hypoglykämierisiko eher erhöht. Wird jedoch die Basalinsulintherapie optimiert, so zeigt sich durchweg eine bessere Einstellung unter Lispro als unter Humaninsulin. Auch wurde in dieser Studie die Bedeutung des Spritz-Essabstands (SEA) für Humaninsulin untersucht, und die Wirkung eines 5 minütigen SEA mit einem 10-40 min SEA verglichen. Wird auf den SEA unter Humaninsulin verzichtet, steigen die HbA1c Werte und das Hypoglykämierisiko signifikant an. Die Beachtung der pharmakokinetischen und-dynamischen Eigenschaften im Gesamtbehandlungsschema, mit der logischen Konsequenz einer Anpassung der Basalinsulintherapie bei der Verwendung eines kw Insulinanalogons, ist eine wesentliche Voraussetzung den Erfolg einer optimierten Insulintherapie. Lalli et al. und Del Sindaco et al. zeigen, dass dies eben nur unter Verwendung von kw Insulinanaloga gelingt. Diese Studien, die einen eindeutigen Zusatznutzen der kw Insulinanaloga belegen, aus formalistischen Gründen von der Bewertung auszuschließen, ist nicht gerechtfertigt.

2. Studien zu Hypoglykämien

Für Lispro liegen mindestens 25 weitere Publikationen bzw. Berichte über RCTs vor, die Hypoglykämien untersucht haben, 6 davon mit Kindern und Jugendlichen und eine mit jungen Erwachsenen (Anderson et al. 1997, Annuzzi et al. 2001, Bode et al. 2002, Ciofetta et al. 1999, Garg et al. 1996, Gale et al., 2000; Holleman et al. 1997, Howorka et al. 2000, Jacobs et al. 1997, Jansson et al. 1998, Johansson et al., 2000, Melki et al., 1998, Renner et al., 1999, Rönnemaa und Viikari 1998; Schmauss et al., 1998, Tsui et al. 1998, Valle et al. 2001, Vignati et al., 1997, Zinman et al. 1997, Deeb et al., 2001; Fairchild et al. 2000, Ford-Adams et al. 2003, Holcombe et al. 2002, Tubiana Rufi et al. 2004, Tupola et al. 2001). Es handelt sich um parallele bzw. cross-over RCTs mit unterschiedlicher Studiendauer (z.B. 2-4 Monate bzw. 2x1, 2x1.5; 2x2; 2x3; 2x4 Monaten). In den Studien von Anderson et al. 1997, Holleman et al. 1997; Melki et al. 1998, Tsui et al. 1998, Valle et al. 2001, Holcombe et al. 2002 und Garg et al. 1996 wurde eine geringere Rate von Hypoglykämien im Vergleich zu Humaninsulin allgemein bzw. von schweren Hypoglykämien gemessen. In den Studien von Holleman et al., Rönnemaa und Viikari und Melki et al. waren sogar die Rate der Komata bzw. Hypoglykämien mit Glukosewerten von $< 2.5 \text{ mmol/l}$, $< 2 \text{ mmol/l}$ bzw. nächtliche Hypoglykämien signifikant reduziert. Ohne Veränderung blieb die Hypoglykämierate bei Annuzzi et al. 2001, Howorka et al. 2000, Renner et al. 1999, Zinman et al. 1997, dort waren jedoch die HbA1c Werte signifikant verbessert.

Diese Studien sind vermutlich wegen des Einschlusskriteriums E8 unberücksichtigt geblieben. Nach den Ausführungen unter 4.1.5 im Vorbericht wurde das Einschlusskriterium von mindestens 24 Wochen gewählt, um eine hinreichende Blutzucker senkende Wirkung zu zeigen und dies patientenrelevanten Therapiezielen (z.B. Hypoglykämien) gegenüberstellen zu können. Darüber hinaus wurde auf die Anforderungen der EMEA (2002) verwiesen, die für konfirmatorische Studien eine Dauer von 6-12 Monaten erwartet. Die EMEA vertritt jedoch den Standpunkt, dass wegen der großen intra- und interindividuellen Varianz Cross-over Studien geeignet sind, z.B. die Inzidenz von Hypoglykämien innerhalb von therapeutisch explorativen Studien zu untersuchen. Von der EMEA wird von diesen jedoch nur eine Studiendauer von 4 Wochen bei Studien im cross-over Design bzw. 4 Monate im Paralleldesign erwartet (siehe

EMA Punkt 3.3.3.2). Dieser Aspekt bleibt in der augenblicklichen Begründung für das Einschlusskriterium E8 unberücksichtigt. Aus sicherheitspharmakologischen Aspekten heraus ist ebenso zu beachten, dass jede zusätzliche Hypoglykämie bei Typ 1 Patienten kritisch, wenn nicht sogar lebensgefährlich ist, unabhängig davon, ob sie nach einer Woche, 7, 12 oder 24 Wochen entsteht. Reduziert ein Insulin die Wahrscheinlichkeit für Hypoglykämien, ist dies in jedem Fall relevant. Aus dieser Argumentation heraus sind mindestens 23 der oben erwähnten 25 Studien, die dem EMA Kriterium entsprechen, im Bezug auf Hypoglykämien in der Bewertung zu berücksichtigen (Anderson et al. 1997, Annuzzi et al. 2001, Bode et al. 2002, Ciofetta et al. 1999, Gale et al., 2000; Holleman et al. 1997, Howorka et al. 2000, Johansson et al., 2000, Melki et al., 1998, Renner et al., 1999, Rönnemaa und Viikari 1998; Schmauss et al., 1998, Tsui et al. 1998, Valle et al. 2001, Vignati et al., 1997, Zinman et al. 1997, Deeb et al., 2001; Fairchild et al. 2000, Ford-Adams et al. 2003, Holcombe et al. 2002, Tubiana Rufi et al. 2004, Tupola et al. 2001, Garg et al. 1996).

3. Studien zur Bedeutung des Spritz-Essabstands für die Stoffwechsellage

Im Vorbericht wird behauptet, dass Beweise, die die Notwendigkeit eines SEA für Humaninsulin bzw. das Fehlen eines solchen für kw Insulinanaloga bisher fehlen. Dies wird mit 3 Studien begründet (s. Vorbericht S. 101/102). Diese Studien untersuchen Behandlungszeiträume von 2x6; 2x12 und 2x16 Wochen. Nach den von IQWiG selbst gesetzten Einschlusskriterien E8 hätten diese Studien gar nicht in die Diskussion einfließen dürfen. Gleichzeitig werden Studien ausgeschlossen, die zwar auch nicht der Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen entsprechen, die aber zu dem Ergebnis kommen, dass die Einhaltung eines SEA sehr wohl eine Bedeutung hat (Kinmonth 1980; Danne T 2003; Rassam 1999; Strachan 1998; Scherthaner 1998, 2004; Rave 2006; Witt 1983; Lean 1985; Dimitriadis 1985). Außerdem konnte in der bereits oben erwähnten 3 Monats-cross-over Studie von DelSindaco et al. eindeutig gezeigt werden, dass die Gabe von Humaninsulin direkt zu den Mahlzeiten (5 minütiger SEA) den HbA1c Wert (+0.18%) und die Hypoglykämierate in Vergleich zu einem 10-40 minütigen SEA signifikant steigert. Es dürfte unstrittig sein, dass eine Verschlechterung des HbA1c Wertes und der Hypoglykämierate unter Humaninsulin in dieser 3-Monatsstudie den patientenrelevanten Nutzen des SEA nachweist. Die Bedeutung von SEA muss deshalb unter Berücksichtigung aller Evidenzen bewertet und diskutiert werden.

4. Studien zu Kindern und Jugendlichen

Es liegen 6 Publikationen von RCTs vor, die die Wirksamkeit von Lispro bei Kindern und Jugendlichen belegen und die die Grundlage für die Zulassung von Lispro für Kinder waren (Deeb et al., 2001; Fairchild et al. 2000, Ford-Adams et al. 2003, Holcombe et al. 2002, Tubiana Rufi et al. 2004, Tupola et al. 2001). Eine weitere Studie wurde mit jungen Erwachsenen durchgeführt (Garg et al. 1996). Da durch diese Studien nicht nur die Wirksamkeit von Lispro bei Kindern, sondern auch der Vorteil der flexiblen Dosierung gegenüber Humaninsulin bei gleichem HbA1c nachgewiesen wurde, darf Lispro laut Zulassungstext – im Gegensatz zu Humaninsulin - auch postprandial verabreicht werden, was eine – bei eine bei Kindern sehr wichtige – Anpassung der Dosis an die tatsächlich erfolgte Nahrungsaufnahme ermöglicht. Die Ausschlusskriterien verhinderten den Zugang dieser Studien zur Bewertung. Die Ein- und Ausschlusskriterien des IQWiG Berichtes sind weder nachvollziehbar noch ausreichend begründbar und damit unzutreffend. (Siehe auch Abschnitt C)

5. Studien bei Insulinpumpentherapie

Renner et al., 1999 (2x4 Monate) und Zinman et al., 1997 (2x3 Monate) finden bei der Verwendung von Lispro im Vergleich zu Humaninsulin eine signifikante Stoffwechselverbesserung (HbA1C) ohne eine Zunahme der Hypoglykämierate. Bei Melki et al. 1998 (2x3 Monate) fand sich eine geringe Rate von Hypoglykämien mit $< 2.0 \text{ mmol/l}$. Die Ausschlusskriterien verhinderten den Zugang dieser Studien zur Bewertung. Die Ein- und Ausschlusskriterien des IQWiG Berichtes sind weder nachvollziehbar noch ausreichend begründet. Den Zusatznutzen von Lispro hier nicht zu berücksichtigen, würde Lispro als Insulin für die Pumpentherapie

ausschließen. Eine Therapieform, die von NICE für Typ 1 Patienten empfohlen wird, wenn eine intensivierete Insulintherapie fehlgeschlagen ist und die Patienten gewillt und in der Lage sind, die Pumpentherapie effektiv einzusetzen, wird damit vom IQWiG aufgrund willkürlich festgelegter und formalistisch angewandter Kriterien für die Studienbeurteilung der Nutzen abgesprochen.

6. Studien zu Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

Es liegen 2 cross-over RCT Studien mit einer Dauer von 2x3 Monaten vor, die unberücksichtigt blieben und die QoL und Behandlungszufriedenheit untersuchten (Howorka et al. 2000; Kotsanos et al. 1997). Beide Studien zeigen unter Verwendung unterschiedlicher Befragungstools (DTSQ (S) und (C); DQLCTQ), eine signifikant verbesserte Behandlungszufriedenheit unter Lispro im Vergleich zu Humaninsulin. In der Studie von Kotsanos et al. wurde ebenfalls eine signifikant verbesserte Behandlungsflexibilität unter Lispro festgestellt. Der Ausschluss der Studie von Howorka et al. ist nicht nachzuvollziehen, es handelt sich um ein RCT.

Weiterhin liegen 8 RCTs mit primär klinischen Zielkriterien vor, die auch QoL oder Behandlungszufriedenheit untersuchen (Anderson et al. 1997, Annuzzi et al. 2001, Gale et al. 2000; Holleman et al. 1997, Howorka et al. 2000, Johansson et al. 2000, Renner et al. 1999, Tubiana Rufi et al. 2004).

Darüber hinaus sollte bei der Bewertung von Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität das „Reflection Paper“ der EMEA über den Stellenwert von gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsmessungen im Arzneimittelbewertungsprozess berücksichtigt werden (EMEA, 2005). Dort wird angeregt bei chronisch stabilen Erkrankungen gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessungen in Langzeituntersuchungen von 3-6 Monaten durchzuführen. Auch wenn es sich um eine Reflektion der EMEA zu diesem Thema handelt, sind die Überlegungen dieser international anerkannten Institution nicht ohne Grundlage erstellt worden. In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass es sich bei der Messung von QoL und Behandlungszufriedenheit wissenschaftlich um die Bestimmung einer Wahrnehmungsschwelle handelt, ein Phänomen, das stark von Gewöhnungseffekten (Postulat und Adang 2000) und der Indikation abhängig ist, in der die Messung vorgenommen wird. So wird eine Verbesserung der QoL und Behandlungszufriedenheit bei Schmerzen sicher schneller und längerfristig messbar sein, als ein Phänomen, das im täglichen Leben weniger stark wahrgenommen wird. Darüber hinaus handelt es sich bei QoL und Behandlungszufriedenheit um keine klinischen Parameter, deren Veränderung nur über längere Zeit verlässlich zu beurteilen ist, sondern um Parameter, deren Veränderungen unmittelbaren Einfluss haben und die dementsprechend kurzfristig detektierbar und verzerrungsfrei messbar sind. Die Forderung, Studien zur QoL und/oder Behandlungszufriedenheit nur dann zu akzeptieren, wenn eine 24-wöchige Behandlungsdauer vorliegt, ist deshalb schwer verständlich und bleibt unbegründet und unverständlich.

B Anmerkungen zu Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

1. Methodik und Durchführung der Metaanalysen

Im Vorbericht werden Metaanalysen für die Parameter HbA1C, schwerwiegende Hypoglykämien, Gewichtsverlauf und Pharyngitis mit dem Verweis auf das gültige Methodenpapier durchgeführt. Ebendort wird darauf verwiesen, dass, wenn keine eindeutige Begründung für die Wahl zwischen zufälligen und festen Effekten gibt, immer beide Methoden anzuwenden sind, und im Fall von divergenten Ergebnissen diese als solche beschrieben werden. Dieses Vorgehen wurde im Vorbericht nicht stringent angewandt und eine transparente Methodenbeschreibung bzw. die Entscheidungskriterien dazu wurden nicht adäquat dargelegt. Ebenso fehlen die Entscheidungskriterien, anhand derer die selektive Berechnung von ausschließlich gleichlangen Studien und Studien mit gleichem Wirkstoff nachzuvollziehen ist. Letztendlich geht es um die Nutzenbewertung der kw Insulinanaloga im Ganzen. Da 8 der 9 Studien gegen Humaninsulin getestet wurden, sollten zumindest diese gemeinsam bewertet werden. Ein

Vergleich mit Metaanalysen anderer Autoren zeigt durchaus, dass auch weitere wissenschaftlich akzeptierte Methoden für die Berechnung von Metaanalysen existieren (z.B. Brunelle et al., 1998, Colquitt et al. 2003), die darüber hinaus die reduzierte Hypoglykämiefrequenz bzw. reduzierte HbA1c Werte von Lispro zeigen und damit im direkten Widerspruch zum Vorbericht stehen. Es ist an dieser Stelle daher sinnvoll, alternative Berechnungsmethoden zu diskutieren und auf die Möglichkeit zu verweisen, dass bei Anwendung anderer Methoden abweichende Ergebnisse generiert werden können.

C Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

1. Internationale Methodenstandards und die daraus resultierenden Empfehlungen

Ein- und Ausschlusskriterien

Die restriktiven Methoden bei den Ein- und Ausschlusskriterien verhindern, Veränderungen bei Morbidität und Mortalität zu zeigen, weil es sich um Ereignisse mit geringer Frequenz handelt. Die statistische Power reicht wegen der geringen Zahl der eingeschlossenen Studien nicht aus. Dies ist nur durch eine angepasste Methodik adäquat zu lösen.

Das Einschlusskriterium E 8, Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen, ist nicht ausreichend begründet. Der Bezug auf die Standards der EMEA ist wie schon im Abschnitt Hypoglykämien ausgeführt, nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus ist eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen für einige Zielgrößen nicht relevant, bzw. wird eine Aussage durch längerfristige Studien nicht valider, wenn therapeutische Einzelaspekte von Subgruppen untersucht werden (z.B. Hypoglykämien, Lebensqualität, Pumpentherapie, Kinder und Jugendliche), die auf die Ergebnisse von längeren Studien aufbauen.

Das Einschlusskriterium E 9 (Publikationssprachen) scheint willkürlich gewählt und bleibt ohne nachvollziehbare Begründung.

Zielgrößen

Die Zielgröße „postprandiale Blutglukosewerte“ fehlt. Eine Vielzahl von Studien belegt die signifikante Verbesserung dieser Werte in RCTs durch Lispro eindeutig (z.B. Anderson et al. 1997; Scherthaner et al., 1998; Zinman et al. 1997, Valle et al., 2001, Renner et al. 1999).

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien

Die ausschließliche Berücksichtigung von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien entspricht nicht internationalen Standards. Bereits heute liegen mehrere internationale Bewertungen und Empfehlungen zu Insulinanaloga bei Typ 1 Patienten vor. Sie wurden alle aufgrund von transparenten Methoden erstellt, die im konstruktiven, partizipativem Dialog aufgestellt wurden (siehe z.B. NICE, Canadian Diabetes Association, Scottish intercollegiate guidelines; aber auch IDF Global Guideline). Im Unterschied zu der von IQWiG angewendeten Methode sind dort sowohl Studien mit kürzerer Dauer als auch Studienformen niedrigerer Evidenzklasse zugelassen worden. Sicherlich ist es legitim, höchste Ansprüche an die Studienqualität, deren Dauer und Fragestellung zu fordern. Eine Bewertung, die im Widerspruch zu anderen international anerkannten Organisationen steht, die diese Ansprüche ebenfalls formulieren, ist allerdings wissenschaftlich fraglich und sollte diskutiert werden.

Widerspruch zu den Empfehlungen internationaler Leitlinien

NICE kommt zu dem Schluss, dass Erwachsene mit Typ 1 Diabetes Zugang zu dem Insulin haben sollen, das ihnen das beste Wohlbefinden liefert. Insulininjektionen zu den Mahlzeiten sollten durch humanes Normal- oder kw Insulinanalogon erfolgen. Kw Insulinanaloga sollen eingesetzt werden, wenn nächtliche oder spätprandiale Hypoglykämien problematisch sind. Die Canadian Diabetes Association geht noch weiter und empfiehlt, dass Insulin aspart und Lispro, in Kombination mit adäquatem Basalinsulin, Normalinsulin vorzuziehen ist, um postprandiale Spitzen zu vermeiden, einen verbesserten HbA1c Status zu erreichen und das Auftreten von Hypoglykämien zu minimieren.

Die optimale glykämische Kontrolle bei Kindern steht in allen Empfehlungen und Guidelines an oberster, vorrangiger Stelle. So empfiehlt NICE, Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Dia-

betes „die Insulinform zu verabreichen, die für die individuellen Bedürfnisse am besten geeignet ist.“ Es wird darauf verwiesen, dass „(1) durch kw Insulinanaloga postprandiale Glukosewerte reduziert werden, wodurch eine optimierte Blutglucosekontrolle erreicht wird, und (2) bei Vorschulkindern kw Insulinanaloga nach dem Essen anstatt davor verabreicht werden sollen, weil die Essensmenge schwer vorhersagbar ist.“ Gerade Letzteres wird nur aufgrund der verbesserten Pharmakokinetik der kw Insulinanaloga möglich und wäre bei Humaninsulin mit zusätzlichen Risiken verbunden. NICE erwartet ebenfalls, „die Therapie entsprechend den individuellen Risiken auszurichten, um eine optimale glykämische Kontrolle bei Kindern und Jugendlichen zu erreichen.“ Speziell „sollen Episoden mit schweren Hypoglykämien bei Vorschulkindern vermieden werden, um das Risiko von kognitiven Beeinträchtigungen zu verringern.“ Auch wird darauf verwiesen, dass „die Pumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen sicher und geeignet ist, um im Zuge der intensivierten Therapie eingesetzt zu werden.“ „Dabei sind die kw Insulinanaloga als die Mittel der Wahl einzusetzen.“ Die Scottish National Guideline kommt für die Kinder zu ähnlichen Ergebnissen und resümiert, dass „ein Hypoglykämierisiko innerhalb der intensivierten Therapie gut durch kw Insulinanaloga zu kontrollieren ist.“

Auch daraus folgt, dass der Vorbericht gemäß diesem international dokumentierten allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnis nachzubessern ist.

Literaturliste

Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pflutzner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes* 1997;46:265–70

Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, Bellomo DA, Benzi L, Bruttomesso D, et al. Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2001;11:168–75

Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439–44

Brunelle RL, Llewelyn J, Anderson JH, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1726–31

Canadian Diabetes Association: Type 1 Diabetes in adults;
<http://www.diabetes.ca/cpg2003/downloads/insulin.pdf>; recommendations:
<http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx>

Canadian Diabetes Association: Type 1 Diabetes in children and adolescents:
<http://www.diabetes.ca/cpg2003/downloads/type1kids.pdf>; recommendations:
<http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx>

Canadian Diabetes Association – Clinical practice guidelines - Methods.
<http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx>

Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie T, Anderson J, Garg SK. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:430-434, 2001

Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L, Chiara DL, et al. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:795–800

Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2003;20:863–6

Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2359–64

Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001;108:1175–9

Del Sindaco P, Ciofetta M. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabetic Medicine* 1998;15:592–600

Dimitriadis G, Gerich J. Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; 6: 374–377.

EMA Committee for Proprietary Medicinal Products. 2002 Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00

EMA Committee for Proprietary Medicinal Products. 2005: Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. Doc. Ref. EMA/CHMP/EWP/139391/2004

Fairchild, J. M., Ambler, G. R., Genoud-Lawton, C. H., Westman, E. A., Chan, A., Howard, N. J., Crock, P. A., Nunn, E. A. und Silink, M. Insulin lispro versus regular insulin in children with type 1 diabetes on twice daily insulin. *Pediatr Diabetes* 2000;1:135-41

Forst T, Pfützner A. Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetikern ohne Zusatznutzen? *Diabetes Stoffwechsel und Herz* 2006 (in Druck)

Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge JA, Ong KL, Watts AP, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2003;20:656–60

Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. *Diabetic Medicine* 2000;17:209–14

Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, Chase HP. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 1996;13:47–52

Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ, Lispro in Adolescents Study Group. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clinical Therapeutics* 2002;24:629–38

Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH, et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 1997;20:1827–32

Howorka K, Pumpřla J, Schlusche C, Wagner Nosiska D, Schabmann A, Bradley C. Dealing with ceiling baseline treatment satisfaction level in patients with diabetes under flexible,

functional insulin treatment: Assessment of improvements in treatment satisfaction with a new insulin analogue. *Quality of Life Research* 2000;9: 915-30.

Jacobs MA, Keulen ET, Kanc K, Casteleijn S, Scheffer P, Deville W, Heine RJ. Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys(B28), Pro(B29) human insulin analog in IDDM patients. A comparison with human regular insulin during a three-meal test period. *Diabetes Care*. 1997; 20:1279-86

Jansson PA, Ebeling P, Smith U, Conget I, Coves MJ, Gomis R, Lalli C, Del Sindaco P, Bolli GB, Koivisto VA. Improved glycemic control can be better maintained with insulin lispro than with human regular insulin. *Diabetes, Nutrition and Metabolism Clinical and Experimental* 1998; 11:194-9.

Johansson UB, Adamson UCK, Lins PES, Wredling RAM. Improved blood glucose variability, HBA1(c) Insuman Infusat(TM) and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish multicenter lispro insulin study. *Diabetes and Metabolism* 2000;26:192-6.

Kinmonth AL, Baum JD. Timing of pre-breakfast insulin injection and postprandial metabolic control in diabetic children. *BMJ* 1980;280:604-6

Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, Boggs MB, Jacobson AM, Marrero D, Mathias SD, Patrick D, Zalani S, Anderson J. Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro: Assessing benefits of a new diabetes therapy. *Diabetes Care* 1997;20:948-58.

Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:468-77

Lean MEJ, Ng LL, Tennison BR. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. *Br Med J* 1985; 290: 105-108.

Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-BROUTIN H, et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998;21:977-82

NICE guideline: Type 1 diabetes in children and young people: Full guideline.
<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG015childfullguideline>

NICE guideline: Type 1 diabetes in adults: Full guideline.
<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=220927>

NICE guideline: TA57 Diabetes (type 1) - insulin pump therapy: Guidance.
<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA057guidance>

NICE - Developing NICE clinical guidelines. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=114219>

Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH – Seite 10 von 11

Postularat D, Adang EM. Response shift and adaptation in chronically ill patients. *Med Decis Making* 2000;20:186-93

Rassam AG, Zeise TM, Burge MR, Schade DS. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:133-6

Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1812-7.

Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:784-8

Ronnemaa T, Viikari J. Reducing snacks when switching from conventional soluble to lispro insulin treatment: effects on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Medicine* 1998;15:601-7.

Scherthaner G. Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:570-3

Scherthaner G, Wein W, Shnawa N, Bates PC, Birkett MA. Preprandial vs. postprandial insulin lispro – a comparative crossover trial in patients with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004;21:279-84

Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabetic Medicine* 1998;15:247-9

Scottish intercollegiate guidelines – Management of Diabetes. A national clinical guideline No. 55. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign55.pdf>

Scottish intercollegiate guidelines – Methods. <http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>

Strachan MW, Frier BM. Optimal time of administration of insulin lispro. Importance of meal composition. *Diabetes Care* 1998;21:26-31

Tsui EY, Chiasson JL, Tildesley H, Barnie A, Simkins S, Strack T, Zinman B. Counterregulatory hormone responses after long-term continuous subcutaneous insulin infusion with lispro insulin. *Diabetes Care* 1998;21:93-6.

Tubiana Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz Licha G, Delcroix C, Montaud Raguideau N, Ducrocq R, Limal JM, Czernichow P. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: A randomized cross-over study. *Hormone Research* 2004;62:265-71

Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J, Sipila I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2001;18:654-8

Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH – Seite 11 von 11

Valle D, Santoro D, Bates P, Scarpa L, Italian Multicentre Lispro Study Group. Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes. *Diabetes, Nutrition and Metabolism – Clinical and Experimental* 2001;14:126–32

Vignati L, Anderson JH Jr, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 1997;19:1408–21

Witt MF, White NH, Santiago JV. Role of site and timing of morning insulin injection in Type 1 diabetes. *J Paediatr* 1983; 103: 528–533.

Zinman B, Tildesley H, Chiasson J-L, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440–3

15. Novo Nordisk Pharma GmbH

Autoren:

Dr. med. Markus Leyck Dieken
Til Rendschmidt
Dr. Willi Schnorpfeil

Adresse:

Bruchnerstr. 1
55127 Mainz

Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH zum Vorbericht des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ Version 1.0 vom 28.8.2006

Vorbemerkungen

Seit den 80er Jahren wurde von klinisch tätigen Experten die Forderung an die Industrie herangetragen, Insuline zu entwickeln, die in ihrer Wirkkinetik der Insulinausschüttung beim Gesunden eher entsprechen als herkömmliche Humaninsuline.

Durch die im Vergleich zur natürlichen Regulation unnatürlich langsame Aufnahme und die dosisabhängig relativ lange Wirkdauer subkutan injizierten Humaninsulins entstehen oft therapeutische Probleme wie zu hoch ansteigende Blutzuckerwerte nach dem Essen (postprandial). Postprandiale Blutzuckerwerte leisten einen entscheidenden Beitrag zum HbA_{1c}-Wert. Erhöhte HbA_{1c}-Werte sind mit einem erhöhten Risiko für Folgeschäden bei Menschen mit Typ 1 Diabetes verbunden.¹ Prospektive interventionelle Studien, die über einen geforderten längeren Zeitraum isoliert das Ausmaß der Bedeutung des postprandialen Blutzuckers bei konstantem Nüchternblutzucker unter Ausschluss anderer relevanter Einflussgrößen wie Basisinsulin untersuchen, sind jedoch unter praxisrelevanten Bedingungen weder sinnvoll durchführbar noch aus ethischen Gründen vertretbar.

Zusätzlich besteht unter Humaninsulin ein erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen, dem u. a. oft mit der eigentlich unerwünschten Einnahme von kalorienreichen Zwischenmahlzeiten begegnet werden muss, was sich häufig in einem erhöhten Gewicht bemerkbar macht.² Schnell und kurz wirksame Insulinanaloga sind daher die konsequente Weiterentwicklung im Sinne erhöhter Therapiesicherheit und der Prävention von Folgeschäden.

Zudem lässt sich die Insulintherapie mit Humaninsulin nur schwer mit einem normalen, flexiblen Lebensablauf vereinbaren, wenn die Therapieziele wirksam erreicht werden sollen. Die reibungslose Integration der Therapie in den Alltag stellt aber bei einer bislang unheilbaren, chronischen Erkrankung einen Schlüsselfaktor für Therapietreue und den in allen relevanten Leitlinien geforderten Erhalt guter Lebensqualität^{3,4,5} dar.

Gerade bei Kindern mit Typ 1 Diabetes ist oft situationsbedingt der gemeinsame Einsatz von Insulinanaloga und Humaninsulin zu verschiedenen Tageszeiten für eine zufrieden stellende Blutzuckerregulation erforderlich.⁶ Daher kommt eine Nutzenabwägung zwischen den Insulinen den praktischen Anforderungen einer differenzierten Insulintherapie nicht nach.

In der Folge ist dargelegt, warum die Nutzenbewertung des IQWiG im vorliegenden Vorbericht nicht sachgerecht ausfällt.

Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Nutzung der übermittelten Studieninformationen

Das IQWiG forderte im April 2005 die Zulassungsdossiers sowie tabellarische Unterlagen zu den mit Insulinaspart nach der Zulassung durchgeführten Studien an. Novo Nordisk Pharma GmbH stellte sämtliche Unterlagen zur Bewertung im Sinne des gesetzlichen Auftrags des IQWiG vollständig und fristgerecht zur Verfügung.

Novo Nordisk ist grundsätzlich gerne bereit, eine adäquate Vertraulichkeitsvereinbarung zu unterzeichnen, die sicherstellt, dass die notwendigen Vertraulichkeiten gewahrt sind. Eine Einigung darüber war jedoch mit dem IQWiG nicht möglich. Die Verwendung vertraulicher Unterlagen stellt bei anderen Institutionen wie den Zulassungsbehörden eine Selbstverständlichkeit dar. Die Aussage in Abschnitt 5.1.4.1 des Vorberichts, dass die übermittelten Informationen im Bericht nicht berücksichtigt werden können, ist daher nicht nachvollziehbar. Die vom IQWiG beabsichtigte Publikation vertraulicher Daten ist zur Erfüllung der gesetzlichen Aufgaben nicht notwendig.

) Das im Vorbericht (5.2.1) angemerkte Fehlen von Studien mit Kindern und Jugendlichen liegt darin begründet, dass in dieser Patientengruppe aus ethischen Gründen Studien so kurz wie nötig gehalten werden. Dies gilt insbesondere für eine Bestätigung von bei Erwachsenen erhobenen Daten zu Effektivität und Sicherheit. Daher wird i. d. R. bei diesen Studien die im Vorbericht geforderte Mindestdauer von 24 Wochen nicht erreicht. Bei ähnlicher Kinetik im Vergleich zu Erwachsenen in Bezug auf rasche, hohe Insulinwirkspiegel⁷ gegenüber Humaninsulin ist der sichere prä- und postprandiale Einsatz von Insulinaspart bei Kindern und Jugendlichen^{8,9} auch in der Pumpentherapie^{10,11} dokumentiert. Die verfügbare Evidenz zeigt eine signifikante Überlegenheit von Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin in Bezug auf postprandiale Blutzuckerwerte⁷. Eltern von Kindern im Vorschulalter ziehen die Therapie mit Insulinaspart der Therapie mit Humaninsulin vor.⁹

Ebenso sind Studien zum Vergleich von Therapiekonzepten wie der Insulinpumpentherapie (CSII) oft kürzer ausgelegt, da es nicht um die grundsätzliche Evaluation einer neuen Substanz geht. Die verfügbare Evidenz bezüglich Insulinaspart zeigt eine Überlegenheit der CSII gegenüber einer Mehrfachspritzen Therapie¹² sowie eine signifikante Überlegenheit von Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin in Bezug auf das Auftreten von Kristallisationen¹³ und Hypoglykämien (nächtliche sowie alle berichtete)¹⁴.

) Die verfügbare Evidenz zeigt ferner signifikant bessere Ergebnisse für Insulinaspart gegenüber Humaninsulin bei Typ 1 Diabetes in Bezug auf HbA_{1c}-Wert¹⁵, postprandiale Blutzuckerwerte^{15,16,17,18,19,20,21}, leichte Hypoglykämien²¹, schwere Hypoglykämien¹⁷, schwere nächtliche Hypoglykämien^{21,21} sowie Lebensqualität bzw. Therapiezufriedenheit^{15,20}.

Zu einzelnen Studien

- Die Studie BIASP-1240 wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da vom IQWiG keine Vollpublikation identifiziert werden konnte. Die entsprechende Vollpublikation von Mortensen et al.²² legen wir gerne dieser Stellungnahme bei.
- Im Vorbericht wird eine aktuelle Publikation von Home et al. zu Insulinaspart²³ nicht eingeschlossen, da es sich bei dieser Studie nicht um eine randomisierte, klinische Studie handeln soll. Diese Aussage ist sachlich falsch.

Die in der Publikation beschriebene Studie stellt eine Extension zu der im Vorbericht untersuchten 6-monatigen Studie ANA/DCD/035 dar. Die Patienten wurden für ANA/DCD/035 randomisiert, wie den Vollpublikationen^{23,24} zu entnehmen ist. Für die 30-monatige Verlängerung erfolgte selbstverständlich keine erneute

Randomisierung, da das Ziel der Extensions-Studie die Evaluation der Langzeit-Sicherheit und –Wirksamkeit von Insulinaspart bei Typ 1 Diabetes war. Dabei zeigte sich unter Bezugnahme auf die Zielgrößen des Vorberichts (4.1.3) nach 30 Monaten unter Insulinaspart eine signifikante Verbesserung der Stoffwechseleinstellung gegenüber Humaninsulin gemessen am HbA_{1c}, ohne gleichzeitige Zunahme schwerer Hypoglykämien.

Die Willkürlichkeit der Ein- und Ausschlusskriterien im Vorbericht, die zu einer mangelhaften inhaltlichen Auseinandersetzung führt, wird an diesem Beispiel besonders deutlich. Der Ausschluss dieser Publikation ist umso unverständlicher, als dass im Vorbericht mehrfach das Fehlen von Langzeitdaten angemahnt, die verfügbare Evidenz aber offensichtlich nicht genutzt wird.

Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Vorgehen bei Unklarheiten zum Studiendesign bzw. zu den Ergebnissen

-) Nachdem wir Anfang 2005 der Aufforderung zur Einsendung der ausführlichen Zulassungsunterlagen bzw. der tabellarischen Aufstellung nach der Zulassung durchgeführter Studien mit Insulinaspart umgehend gefolgt sind, haben wir aus dem Vorbericht erfahren, dass bezüglich der zu bewertenden Studien Detailfragen bestehen, die keinen Schwerpunkt in den ca. 5-seitigen Vollpublikationen darstellen. Eine detaillierte Anfrage zur Klärung ist nie an die Novo Nordisk Pharma GmbH herangetragen worden.

Um das IQWiG mit den nötigen Informationen zu versorgen, übersenden wir daher die umfangreichen Studienberichte zu ANA/DCD/035 und ANA/DCD/036.

Diese Informationen machen unserer Ansicht nach zwingend eine umfangreiche Neubewertung der Studien im Abschlußbericht erforderlich, insbesondere in den Abschnitten

- Zeitraum der Untersuchung (5.2.1)
- Diabetes-Diagnosestellung (5.2.1)
- Sonstige Blutzucker senkende Behandlung (5.2.1)
-) • Patientenfluss/ITT-Analyse (5.2.1, 5.2.2)
- Fallzahlplanung (5.2.2)
- Randomisierungsprozess (5.2.2, 5.3.5.1)
- Fragliche Dateninkonsistenzen (5.2.2)
- Verblindung (5.2.2)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/Hyperglykämien (5.3.3)
- Patientencharakteristika (5.3.4.1)
- Details zur statistischen Auswertung (5.3.4.1)
- Unterteilung von Hypoglykämien (5.3.4.2, 5.3.4.4)
- Evaluation der Lebensqualität (5.3.5.1) bzw. der Behandlungszufriedenheit (5.3.5.2)
- Details zum Gewichtsverlauf und zu schweren unerwünschten Ereignissen (5.3.6)

Zur Studien- Publikationsqualität

In 5.2.2 wird die fehlende Verblindung bei den in die Beurteilung eingeschlossenen Studien als „schwerwiegender Qualitätsmangel“ kritisiert. Hierzu ist zu bemerken, dass gerade bei den geforderten Langzeitstudien die standardmäßige über Monate durchzuführende doppelte Injektion vor jeder Mahlzeit eine unzumutbare Belastung für die Studienteilnehmer darstellen würde. Jede Injektion birgt eine Gewebsverletzung, die

Schmerzen, Fettgewebsreaktionen oder Blutungen hervorrufen kann. Auch auf ein Placebo sind Unverträglichkeitsreaktionen und Allergien möglich.

Zum anderen stellt sich gerade bei Menschen mit Typ 1 Diabetes die Notwendigkeit bei Über- und Unterzuckerungen sofort adäquat zu reagieren, um erneute Ereignisse möglichst zu verhindern.

Geeignete Reaktionsmöglichkeiten sind je nach Ursache für die Entgleisung u.a. eine Dosisanpassung des kurz wirksamen Insulins, eine Dosisanpassung des Verzögerungsinsulins, eine Veränderung des Spritz-Ess-Abstandes und Zwischenmahlzeiten. Ist das Insulin sowie der Spritzzeitpunkt und damit die mögliche Ursache der Entgleisung nicht bekannt, kann nicht gezielt reagiert werden: damit besteht die Gefahr weiterer Blutzuckerentgleisungen.

Die Forderung nach einer generellen Verblindung von Langzeitstudien mit Insulin ist daher unpraktikabel bzw. ein Fehlen der Verblindung kein „schwerwiegender Qualitätsmangel“. Aus unserer Perspektive ist die patientenferne Sichtweise des IQWiG nicht mit den Anforderungen von Ethikkommissionen an Studien bei Kindern und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes überein zu bringen. Die EMEA sieht den Einsatz von Placeboinjektionen in der Monotherapie als ethisch nicht gerechtfertigt.²⁵ Eine Neubewertung (5.2.2) ist erforderlich.

Zu den Ergebnissen

HbA_{1c}

Die in 5.3.4.1 kritisierten Diskrepanzen zwischen Text und Tabelle sind nicht nachvollziehbar. Für die große Multizenterstudie ANA/DCD/035 sind völlig transparent sowohl die mittleren HbA_{1c}-Werte an Baseline und nach 6 Monaten in absoluten Zahlen als auch der Hinweis auf die in der Tabelle aufgeführte HbA_{1c}-Senkung nach Zentrum und Baseline adjustiert angegeben.²⁴ Die Adjustierung ist zur Auswertung statistisch sinnvoll und klar der Tabellenunterschrift zu entnehmen.

Entgegen der Aussage des Vorberichts lässt sich aus den Studien eine signifikante HbA_{1c}-Verbesserung unter Insulinaspart gegenüber Humaninsulin nach 6 Monaten und nach 12 Monaten ableiten.

Bezüglich ANA/DCD/036 (5.2.1 und 5.3.4.1) kann das Argument diskrepanter Angaben bezüglich des Ausgangs-HbA_{1c} ebenfalls nicht nachvollzogen werden: In der Vollpublikation²⁶ ist in Tabelle 1 eine transparente Aufschlüsselung über die Ausgangswerte bei Screening und bei Baseline nach der Run-In-Periode aufgeführt. Die Daten finden ebenfalls Eingang in eine Publikation²⁷ in der vier unterschiedliche Studien bei Typ 1 bzw. Typ 2 Diabetikern mit Insulinaspart bzw. biphasischem Insulinaspart bezüglich Immunphänomenen gemeinsam ausgewertet wurden. In dieser Studie wurden zur Vergleichbarkeit jeweils die Ausgangs-HbA_{1c}-Werte beim Screening verglichen. Die Angaben stimmen mit den Angaben von Raskin et al.²⁶ genau überein.

Da offensichtlich keine Diskrepanzen bestehen, ist eine Neubewertung des Abschnitts zwingend erforderlich.

Leichte Hypoglykämien

In den Studienprotokollen von ANA/DCD/035 und ANA/DCD/036 ist die Erhebung von Hypoglykämien anhand von klinischen Kriterien genau definiert und entspricht internationalen Standards.

Die Forderung nach einer verblindeten Erhebung der Hypoglykämien von dritter Stelle (5.3.4.2) ist nicht zielführend und nicht Bestandteil der routinemäßigen Erfassung von Hypoglykämien in nationalen und internationalen Studien. Auch unabhängige Dritte müssten sich bei der Validierung einer Unterzuckerung maßgeblich auf Patientenangaben stützen. Eine durchgehende Überwachung von (Langzeit-)Studienpatienten ist weder möglich noch im Sinne der Praxisrelevanz der erhobenen Daten gewünscht. Die Reaktion

des Menschen mit Diabetes auf eine Unterzuckerung z.B. mit einer Insulindosisanpassung erfolgt in der Regel zeitnah auf Basis der klinischen Symptomatik. Eine externe Validierung kann zwar in einigen Fällen eine Unterzuckerung sicher bestätigen ist aber nur eingeschränkt in der Lage, eine Hypoglykämie sicher zu widerlegen.

Schwere nächtliche Hypoglykämien

Die in (5.3.4.4) beschriebenen Unklarheiten sollten anhand der Studienberichte einfach zu beseitigen sein.

Die Diskussion über die in den Morgenstunden zwischen 6:00-8:00 auftretenden Ereignisse führt am besonderen Charakter nächtlicher Unterzuckerungen vorbei. Nächtliche Hypoglykämien entstehen vor allem in der Phase der größten Insulinempfindlichkeit, die bei den meisten Menschen nachts etwa zwischen 2:00-3:00 Uhr liegt. Sie werden von Patienten als besonders bedrohlich erlebt, da sie aus dem Schlaf heraus schlechter bemerkt werden und die Hilfsmöglichkeiten Dritter sehr eingeschränkt sind. Daher werden in Studien gewöhnlich die Ereignisse in der eher insulinempfindlichen Zeit von ca. 0:00 bis ca. 6:00 Uhr, als nächtliche Ereignisse gewertet.

-) In den Morgenstunden zwischen 6:00-8:00 besteht dagegen ein in der Regel sprunghafter Übergang zur Phase der niedrigsten Insulinempfindlichkeit des gesamten Tages mit dem niedrigsten Hypoglykämierisiko. Bei dann auftretenden Ereignissen handelt es sich nicht mehr um nächtliche Hypoglykämien.

Insulindosis

Eine adäquate Insulindosisanpassung bei Typ 1 Diabetes berücksichtigt sowohl niedrige prä- und postprandiale Blutzuckerwerte als auch das Unterzuckerungsrisiko. Dazu werden kurz und lang wirksame Insuline mit unterschiedlichen Funktionen (Mahlzeiten- bzw. Basisinsulin) eingesetzt. Da diese Insuline in weiten Teilen gleichzeitig (überlappend) wirken, können sie in Bezug auf den gesamten Insulinbedarf nicht isoliert betrachtet werden. Die zu unterschiedlichen Zeiten benötigten (NPH-)Basisinsulinmengen sind Ausdruck der deutlich verschiedenen Wirkprofile von Insulinanaloga und Humaninsulin^{16,28,37,38}. Das erwünscht kürzer wirkende Insulinanalogon deckt im Gegensatz zum Humaninsulin nicht mehr Teile des Basisinsulinbedarfs ab. Deshalb ist es bereits seit Jahren bekannt, dass eine gute Stoffwechseleinstellung ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko einer adäquaten Anpassung des (NPH-) Verzögerungsinsulins bedarf.^{15,20,29} Erfolgt diese Anpassung nicht, resultieren daraus z.B. unerwünscht erhöhte Blutzuckerwerte vor dem Abendessen.²¹

-) In einer (Langzeit-)Studie wider besseren Wissens auf eine entsprechend notwendige Insulinanpassung zu verzichten wie in 5.3.4.1 und 5.3.4.4 des Vorberichts propagiert ist unserer Ansicht nach mit den Anforderungen der Ethikkommissionen an die Patientensicherheit nicht vereinbar.

Eine anerkannte, differenzierte und patientenzentrierte Therapie als „Verzerrung“ bzw. „erheblichen Mangel“ zu bezeichnen unterstreicht die Praxisferne der vorliegenden Beurteilung. Diese Abschnitte sollten einer fachlichen Überarbeitung unterzogen werden.

Lebensqualität

In den Abschnitten zur Lebensqualität (5.3.5.1), Behandlungszufriedenheit (5.3.5.2) und in der abschließenden Diskussion (6) nimmt der Spritz-Ess-Abstand (SEA) eine bedeutende Stellung ein.

Die Ausführungen im Vorbericht stellen dabei jedoch nicht die in diabetologischen Fachkreisen herrschende Meinung dar. Es gehört mittlerweile zum Lehrbuchwissen^{30,31,32,33,34}, dass bei Therapie mit Humaninsulin ein SEA empfohlen wird. Bei Insulinaspargal kann eine Injektion direkt zur Mahlzeit oder sogar postprandial erfolgen.^{8,9,35,36} Die breite Akzeptanz zeigt sich auch dadurch, dass in allen untersuchten internationalen Studien für Humaninsulin ein SEA vorgegeben wurde (5.2.1).

Dies lässt sich pathophysiologisch leicht nachvollziehbar aus dem deutlich unterschiedlichen Wirkprofil von Insulinaspart und Humaninsulin mit dem verzögerten Wirkbeginn bei gleichzeitig schwächerem Anstieg des Wirkspiegels ableiten.^{16,17,37,38,36,40}

Die im Vorbericht zum SEA zitierten Studien liefern keine ausreichende Evidenz, einen SEA generell abzulehnen. Überraschenderweise bedient sich das IQWiG hier einseitig zu seinen Gunsten gehäuft der Argumentation mit Arbeiten, die die eigenen Einschlusskriterien bei weitem verfehlen würden. Beispielhaft sei die 6-wöchige Studie von Scheen et al.³⁹ zitiert, die aufgrund der geringen Patientenzahl von 15 weitaus nicht die notwendige statistische Power hat, um einen hinreichenden Unterschied bezüglich des mittleren postprandialen Blutzuckers herauszuarbeiten. Aber bereits hier zeichnet sich eine deutliche Tendenz zugunsten des Insulinanalogons gegenüber Humaninsulin ab, die Signifikanz wird knapp verfehlt.

Entgegen der einseitigen Darstellung in der Diskussion des Vorberichts geben auch die Fachinformationen der Humaninsuline einen Hinweis, dass ein SEA anzuraten ist.^{40,41,42} Lediglich in einer Fachinformation⁴³ erfolgt eine Zusammenfassung von kurz und lang wirksamen Humaninsulinen, die nicht explizit auf die Mahlzeiten eingeht. Ein expliziter allgemeingültiger Therapiehinweis ist nicht zu verankern: Der SEA ist nicht statisch sondern muss, wenn er sinnvoll eingesetzt werden soll, je nach Insulinwirkung, Mahlzeitenzusammensetzung, Ausgangsblutzuckerwert etc. neu und für jeden Patienten individuell gewählt werden, um eine optimale Blutzuckerregulation zu erzielen. In der Praxis hat sich im Normalfall ein SEA von etwa 30 Minuten bei Humaninsulin bewährt. Der Sicherheitshinweis in der Fachinformation von Actrapid[®], zur Hypoglykämieprophylaxe nach der Injektion mit der Mahlzeit zu beginnen, ist nicht dazu geeignet, auf den SEA zur adäquaten postprandialen Blutzuckerkontrolle zu schließen wie auf Seite 102 des Vorberichts geschehen.

Patienten können im Alltag nicht unter allen Umständen einen SEA einhalten. Dies kann aber nicht als Argument dafür herhalten, dass der SEA bei Humaninsulin nicht regelhaft zu einer leitliniengerechten, zielorientierten Diabetestherapie unter Einbeziehung der postprandialen Blutzuckerwerte einzusetzen ist^{3,4,5}.

Subgruppenanalysen

Die selbst gewählten Einschlusskriterien des IQWiG verhindern die Auswertung der verfügbaren Evidenz zu Studien bei Kindern und Jugendlichen (siehe auch im Abschnitt „Im Vorbericht fehlende Originalstudien“ dieser Stellungnahme) bzw. Menschen mit Begleiterkrankungen⁴⁴. Die dem IQWiG Anfang 2005 als in der Durchführung angezeigte und mittlerweile abgeschlossene Studie ANA-1474, die im Juli 2006 zu einer Zulassung von Insulinaspart in der Schwangerschaft geführt hat, wurde im Vorbericht nicht berücksichtigt, da außer Kongressabstracts bislang noch keine Vollpublikation vorliegt. Diese zeitliche Verzögerung ist aber aufgrund des Ablaufs des Peer-Review-Prozesses in hochrangigen Diabetes-Journalen ein völlig normaler Vorgang, der entsprechende Berücksichtigung finden sollte.

Zur Nutzen-Schaden-Abwägung

Die Ausführungen in Einleitung und Diskussion des Vorberichts über eine angeblich unklare Lage bezüglich des mitogenen Schadenpotentials von Insulinanaloga sind nicht durch wissenschaftliche Belege gedeckt.

Seitdem die Weiterentwicklung aller Insulinanaloga mit einem präklinisch potentiell höheren mitogenen Risiko als Humaninsulin verantwortungsbewusst eingestellt worden sind, liegt für alle derzeit in Deutschland im Markt erhältlichen Insulinanaloga eine ausreichende Evidenz über ein gleichwertiges, wenn nicht sogar wie im Fall von Insulinaspart geringeres⁴⁵ mitogenes Potential im Vergleich zu Humaninsulin vor.

Da diese Ergebnisse aufgrund der im Vorbericht zitierten Originalarbeiten offensichtlich bekannt sind, muss von einer bewussten einseitigen und irreführenden Darstellung im Vorbericht ausgegangen werden, die wir als unseriös ansehen.

Zuständig für die Beurteilung von potenziell schädlichen Wirkungen von Arzneimitteln sind die Zulassungsbehörden. Aus den auch im Vorbericht zitierten Aussagen der europäischen Zulassungsbehörde EMA geht jedoch eindeutig hervor, dass „keine Hinweise auf signifikante oder relevante Unterschiede des tumorigen Potenzials zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin bestehen“. Dies sollte daher auch vom IQWiG so berücksichtigt werden.

Auch die nach den gesetzlichen Bestimmungen durchgeführte Überwachung der klinischen Anwendung zugelassener Arzneimittel gibt keinen Anhalt für ein erhöhtes mitogenes Potential der Insulinanaloga.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Zu den Zielgrößen

In den Hintergründen (S. 1) wird noch explizit auf die niedrigeren postprandialen Blutzuckerwerte unter Insulinanaloga hingewiesen. Offensichtlich besteht aber ein Bruch zwischen der Ratio und den angewandten Methoden: In den Zielgrößen (4.1.3) fehlt dieser entscheidende Parameter. Dies ist besonders unverständlich, da postprandiale Blutzuckerwerte in zahlreichen Studien untersucht wurden, sie auch in der Praxis eine hohe Relevanz bei leichter Diagnostizierbarkeit haben.

Zu den Studientypen (4.1.4)

Die Beschränkung der Datenbasis auf randomisierte, klinische Studien (RCTs) allein ist nicht geeignet, um eine umfassende und praktisch relevante Beurteilung des Nutzens von Insulinanaloga gegenüber von Humaninsulin sicher zu stellen. RCTs reflektieren u. a. aufgrund der Arzt- und Patientenselektion, bewusster Studienteilnahme, forcierter Stoffwechseleinstellung und erhöhter Compliance nicht uneingeschränkt die Bedingungen der patientenrelevanten Routinebehandlung.

Dieses Vorgehen befindet sich in direktem Widerspruch zu den anerkannten Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin (EBM) nach Sackett.⁴⁶ Dabei steht die beste verfügbare Evidenz aus Studien aller Evidenzklassen auf einer Stufe mit der Erfahrung des Arztes und den Präferenzen des Patienten.

Der Vorbericht ist aber offensichtlich nicht darauf angelegt, eine objektive Bewertung anhand der verfügbaren Evidenz vorzunehmen sondern - im Gegenteil - die Evidenzbasis durch eine Reduktion der relevanten Studien von 1293 auf 9 mittels selbst gewählter Beschränkungen so klein wie möglich zu halten.

Die klinische Expertise von Diabetologen bzw. deren Fachgesellschaften und die Perspektive der Patienten bzw. deren Eltern, die den Typ 1 Diabetes ein Leben lang ständig in den unterschiedlichsten Situationen kontrollieren müssen, bleibt völlig außen vor.

Zu den sonstigen Studiencharakteristika (4.1.5)

Die ohne zwingende Begründung selbst bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien - insbesondere die Behandlungsdauer - führen zu einer Basis für die Analyse, die sich erheblich von der Grundlage ähnlich gearteter Metaanalysen im internationalen Umfeld unterscheidet. Sowohl das englische NICE⁴⁷ als auch die Cochrane Collaboration⁴⁸ berücksichtigen in ihren Untersuchungen nicht nur eine mehr als doppelt so große Anzahl

von Studien sondern vor allem die gerade bei Typ 1 Diabetes elementare Bereiche von Insulinpumpentherapien und Arbeiten zu Kindern und Jugendlichen.

Im Gegensatz zu den allgemeinen Ausführungen des IQWiG auf Seite 8 zeichnet die EMEA²⁵ ein sehr differenziertes Bild über die notwendige Studiendauer abhängig des zu untersuchenden Parameters und der Studienphase. Gerade bei den vom IQWiG angeforderten Unterlagen über Zulassungsstudien der Phase 2 und 3 handelt es sich in der Regel um Arbeiten explorativen Charakters, die nach den Leitlinien der EMEA eine Studiendauer bis zu 3 Monaten aufweisen sollten. Konfirmatorische Studien zur Therapiesicherheit sollten nicht kürzer als 3 Monate sein.²⁵ Die vom IQWiG selbst auferlegte Beschränkung auf Studien über 24 Wochen Dauer wird demnach nicht von den zuständigen Zulassungsbehörden gestützt.

Zur Informationsbewertung

Ein strukturelles methodisches Problem entsteht dadurch, dass die Bewertung der Studien nicht ausschließlich aufgrund der erhobenen Daten sondern auch aufgrund der Qualität der Publikation erfolgt (4.3).

In wissenschaftlichen Publikationen können im Regelfall nicht sämtliche Daten präsentiert werden, daher erfolgt eine Schwerpunktsetzung. Stimmt der Publikationsumfang durch eine von der Fragestellung des IQWiG abweichenden Zielsetzung nicht mit dem Informationsbedarf des IQWiG überein, erfolgt offensichtlich eine Abwertung der Studien ohne einen Klärungsversuch über den Studienbericht (5.2.2).

Fazit

Insgesamt stellen wir fest, dass der Vorbericht zur Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes Mängel in der Methodik aufweist, die die Gesamtaussage in Frage stellen.

Die über die Ein- und Ausschlusskriterien definierten formalen Beschränkungen verhindern eine inhaltliche Auseinandersetzung mit der verfügbaren Evidenz. So sollten beispielsweise auch kürzere Studien – wie bei der Zulassung - Eingang in die Beurteilung finden können.

Des Weiteren werden die notwendigen Perspektiven der behandelnden Ärzte und Patienten bei der Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga völlig unberücksichtigt gelassen, so dass mit dieser Vorgehensweise nur Teilaspekte des Nutzens erfasst werden können. Eine Anlehnung an internationale Standards auch hinsichtlich des Einbezugs der relevanten Parameter wäre erforderlich und wird auch im Rahmen der Arbeitsentwürfe des Wettbewerbsstärkungsgesetzes bereits gefordert.

Im Bericht selbst finden sich eine Reihe von Fehlern und Fehlinterpretationen, die das Ergebnis der Nutzenbewertung maßgeblich ins Negative beeinflussen. Beispielhaft sei die Ergebnis-Präsentation der HbA_{1c}-Werte angeführt, bei der angemerkt wird, dass keine separate Publikation für die 6-monatige Extension der 6-monatigen Studie ANA/DCD/036 von Raskin et al. vorliegt. Tatsächlich sind sowohl die HbA_{1c}-Ergebnisse nach 6 Monaten wie auch nach 12 Monaten in der Vollpublikation angegeben. Eine vom IQWiG zitierte Publikation von Raskin 2001 zu den Daten ist nicht existent. Mangelnde Sorgfalt bei der Berichtserstellung ist auch anhand der fehlerhaften Zuordnung der Studien BIASP-1240 und ANA-1507 zu Insulinlispro anstatt zu Insulinaspart (S. 26) sowie der fehlerhaften Zuordnung der Studie 3001 zu Insulinaspart anstatt zu Insulinglulisin (S. 129-130) erkennbar.

Besonders überraschend ist, dass der Vorbericht weiterhin eine tendenziöse Sicherheitsbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga vertritt, obwohl bereits bei der Kommentierung zum Endbericht dieser Wirkstoffe bei der Indikation Typ 2 Diabetes gezeigt

worden ist, dass diese Einschätzung des IQWiG falsch ist und auch den Erkenntnissen der Zulassungsbehörden widerspricht.

Zudem entsteht der Eindruck, dass die Verfasser des Vorberichtes einzelne, zitierte Studien und Quellen zur Untermauerung eigener Thesen einsetzen, obwohl die Studien den selbst gesetzten Qualitätskriterien nicht genügen. Vor allem die Analyse des Spritz-Ess-Abstands bedarf in diesem Zusammenhang einer objektiven Überarbeitung, da hier Wirkunterschiede zwischen den Substanzen systematisch negiert werden, die bei einer kritiklosen Übernahme eine Gefährdung der behandelten Patienten bedeuten. Gleiches gilt für die wiederholte Kritik des IQWiG bezüglich offener Studiendesigns, fester Vorgabe des Spritz-Ess-Abstands und begleitender Anpassung der Basisinsulindosis. Eine Berücksichtigung dieser Parameter in Langzeitstudien nach Maßgaben des Instituts wäre ethisch kaum zu rechtfertigen, besonders, wenn es um die Behandlung von Kindern geht.

Aus Zulassungsstudien lassen sich nur schlüssige Hypothesen für die Langzeitevaluation eines Medikaments ableiten. Da es bisher keine Studien zu zielgerichtet erhobenen Langzeit-Daten gibt, ist noch kein Beweis erbracht, dass es keine Überlegenheit der Insulinanaloga über Humaninsulin gibt. Daraus ergibt sich die Forderung an die Vorgehensweise des Instituts, die verfügbare Evidenz bzw. die verfügbaren Informationen zu berücksichtigen, um ein vollständiges Bild zu erhalten. Der Hinweis auf weitere, länger angelegte Studien ist sicher richtig, aber nur erfüllbar, wenn auch die Rahmenbedingungen eine Planbarkeit zulassen. Die Nutzenbewertung für Arzneimittel, die im Jahr 2004 gesetzlich verankert worden ist, und die wahrscheinlich in 2007 bereits wieder inhaltliche Änderungen erfährt, erfüllt diese Voraussetzungen kaum. Studien, die auf Basis der Methodik des IQWiG 2005 initiiert worden sind, könnten durch die geplante zusätzliche Kostenbewertung bald wertlos sein.

Der Vorbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes folgt dem Muster des Berichtes zu Typ 2 Diabetes und weist ebenfalls erhebliche methodische Mängel auf.

Die hier dargestellten Studien und Ergebnisse kommen in der Summe zu einer anderen Bewertung als das IQWiG. Einerseits besteht bei den kurzwirksamen Insulinanaloga keinerlei erhöhtes Schadenpotenzial gegenüber Humaninsulin. Andererseits zeigt die verfügbare Evidenz deutlich Vorteile der Insulinanaloga in der Therapie der Diabetespatienten sowohl hinsichtlich der postprandialen Blutzuckerwerte, der HbA_{1c} - Werte, der Rate der schweren Hypoglykämien als auch der Lebensqualität der Patienten. Dies ist mit einem belegbaren Zusatznutzen verbunden.

Die kritischen Ausführungen im Vorbericht zu unveröffentlichten Studien von Novo Nordisk Pharma GmbH weisen wir zurück, da es sich hier um reine Spekulationen handelt, die keinen Bezug zur Nutzenbewertung haben. Die Vorgehensweise des IQWiG bestätigt vielmehr den Eindruck, dass Informationen systematisch gegen die betroffenen Unternehmen eingesetzt werden. Eine sachliche Diskussion über die Vertraulichkeit von Informationen oder Standards und Zeitpunkte der Veröffentlichung findet nicht statt. Wir sehen es daher als dringend erforderlich an, die Beziehungen des IQWiG zu Stellungnehmenden und Unternehmen neu zu gestalten, da der wissenschaftliche Diskurs auch auf gegenseitigem Vertrauen basiert. Allein das Formblatt zur „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wirkt prohibitiv. Es wäre wirklich interessant zu erfahren, auf welche Weise die dort erhobenen Daten ausgewertet werden und welchen Einfluss diese Informationen auf die Berücksichtigung einzelner Stellungnahmen haben. Auch wäre hier die Evidenz dieses Vorgehens von Interesse.

Auf der Basis der vorgelegten Belege fordern wir das IQWiG zu einer grundsätzlichen Überarbeitung des Berichts auf. Dabei sollten international übliche und anerkannte Maßstäbe auch für die deutsche Nutzenbewertung von innovativen Arzneimitteln angelegt werden.

Literaturverzeichnis

- ¹ The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 2643-2653
- ² Rönnemaa T, Vilkkari J. Reducing Snacks when Switching from Conventional Soluble to Lispro Insulin Treatment: Effects on Glycaemic Control and Hypoglycaemia. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 601-607
- ³ Dreyer M, Berger M, Kiess W, Lüdecke HJ, Redaelli M, Schatz H, Waldhäusl W. Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Hrsg. Scherbaum WA, Landgraf R. *Diabetes und Stoffwechsel*, Band 12, Suppl. 2, Kirchheim, Mainz, Mai 2003
- ⁴ Dreyer M. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Hrsg. Scherbaum WA. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1 Suppl 2: S203-204, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York
- ⁵ European Diabetes Policy Group 1998: A desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16(3):253-266
- ⁶ Hürter P, Danne T. *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. 6. Auflage 2005, Springer Medizin Verlag Heidelberg. Seite 342
- ⁷ Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *European Journal of Pediatrics* 2000; 159:483-488
- ⁸ Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensen LH. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2359-2364
- ⁹ Danne T, Odendahl R, Schimmel U, Naeke A, Moeller J, Rastam J, Deiss D. Postprandial insulin aspart is preferred to preprandial human insulin by parents of preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl.1): A665
- ¹⁰ Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, Haymond MW. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2005; 7 (6): 876-884
- ¹¹ Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics*. 2006; 117 (6): 2132-2137
- ¹² DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A Randomized Trial of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Intensive Injection Therapy in Type 1 Diabetes for Patients With Long-Standing Poor Glycemic Control. *Diabetes Care* 2002; 25: 2074-2080
- ¹³ Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (1): 69-72
- ¹⁴ Bode B, Raskin P, Weinstein R, Davidson J, Bell D, Henry R, McGill J, Huang WC, Nadeau D, Reinhardt RR. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion - A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (3): 439-444
- ¹⁵ Tamas G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001; 54 (2): 105-114
- ¹⁶ Kang S, Creagh FM, Peters JR, Brange J, Velund A, Owens DR. Comparison of Subcutaneous Soluble Human Insulin and Insulin Analogues (AspB9, GluB27, AspB10, AspB28) on Meal-Related Plasma Glucose Excursions in Type I Diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 571-577
- ¹⁷ Home P, Lindholm A, Hylleberg B, Round P, UK Insulin Aspart Study Group. Improved Glycemic Control With Insulin Aspart. A multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21 (11): 1904-1909
- ¹⁸ Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (5): 801-805
- ¹⁹ Brunner GA, Hirschberger S, Sendhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ, Pieber TR. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2000; 17 (5): 371-375
- ²⁰ DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD. Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2003; 20(4):312-318
- ²¹ Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbittel BH, Kolendorf K, Friberg HH, Windfeld K, Lindholm A. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004; 21 (7): 769-775
- ²² Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatric Diabetes* 2006; 7 (1): 4-10

- 23 Home PD, Hallgren P, Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, Friberg HH. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 71 (2): 131-139
- 24 Home PD; Lindholm A; Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 762-770
- 25 EMEA: Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, 2002, 3.3.3 „Methodology of clinical studies“
- 26 Raskin P, Riis A, Guthrie RA, Jovanovic L, Leiter L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (5): 583-588
- 27 Lindholm A, Jensen LB, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune Responses to Insulin Aspart and Biphasic Insulin Aspart in People With Type 1 and Type 2 Diabetes *Diabetes Care* 2002; 25:876-882
- 28 Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 55: 199-203
- 29 Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torloni E, Brunetti P, Bolli GB. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 592-600
- 30 Hien P, Böhm B. *Diabetes Handbuch*, 4. Auflage 2005. Springer Verlag. Seiten 143, 182
- 31 Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 5. Auflage 2003. Thieme Verlag, Stuttgart. Seite 261
- 32 Berger M (Hrsg.). *Diabetes mellitus*, 2. Auflage 2000, Urban & Fischer Verlag, München-Jena. Seite 306
- 33 Schmeist GW. *Schulungsbuch für Diabetiker*, 4. Auflage 2002. Urban & Fischer Verlag, München-Jena. Seite 92
- 34 Hürter P, Danne T. *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. 6. Auflage 2005, Springer Medizin Verlag Heidelberg. Seite 336
- 35 Jovanovic L, Giammattai J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clinical Therapeutics* 2004; 26 (9): 1492-1497
- 36 Fachinformation NovoRapid®, Stand Juli 2006
- 37 Heinemann L, Heise T, Jorgensen LN, Starke AAR. Action profile of the rapid acting insulin analogue: human insulin B28Asp. *Diabetic Medicine* 1993; 10: 535-539
- 38 Heinemann L, Kapitza C, Starke AAR, Heise T. Time-action Profile of the Insulin Analogue B28Asp. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 683-684
- 39 Scheen AJ; Letiexhe MR; Lefebvre PJ. Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. *Diabetes & Metabolism (Paris)* 1999; 25: 157-162
- 40 Fachinformation Actrapid®, Stand März 2005
- 41 Fachinformation Insuman® Rapid, Stand August 2004
- 42 Fachinformation Insulin B.Braun ratiopharm® Rapid, Stand März 2000
- 43 Fachinformation Huminsulin®, Stand März 2000
- 44 Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 60 (5): 469-476
- 45 Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen 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
- 46 Sackett DL et al. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1997; 139: 644-645
- 47 NICE –Guidelines: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG015>
- 48 Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 27;165(12):1337-1344

16. Pharmakotherapieausschuss der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG)

Autoren:

Prof. Dr. med. Harald Klein
Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner
Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel
Prof. Dr. med. Thomas Danne
Prof. Dr. med. H.-G. Joost
Prof. Dr. med. Stephan Matthaei

Adresse:

Prof. Dr. med. Harald Klein
Klinikum Bergmannsheil
Bürle-de-la-Camp Platz 1
44702 Bochum

Stellungnahme des Pharmakotherapieausschusses der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG zum Auftrag des GBA zur Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Auftrag A05/02

Vorbemerkung:

Das IQWiG zieht in seinem Vorbericht auf Basis von 9 bewerteten randomisierten kontrollierten Studien das Fazit, dass bei erwachsenen Patienten der Nutzen von Insulin Aspart im Vergleich zu Humaninsulin unklar ist, Insulin Lispro bei Patienten ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko keinen Zusatznutzen hat und Insulin Glulisin einen geringeren Nutzen als Insulin Lispro aufweist. Für Kinder und Jugendliche gab es nach den Auswahlkriterien des IQWiG keine auswertbare Datengrundlage, ebenso wenig für eine Nutzenbewertung des Langzeitnutzens oder des Langzeitschadens einer Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga.

Der Pharmakotherapieausschuss stimmt mit dem IQWiG dahingehend überein, dass es sich bei den kurzwirksamen Analoga gegenüber Normalinsulin um unterschiedliche Präparate mit einem unterschiedlichen pharmakokinetischen und –dynamischen Profil handelt.

In der Nutzenbewertung kommt der Pharmakotherapieausschuss jedoch zu grundsätzlich anderen Bewertungen als der Vorbericht des IQWiG. Dies liegt einerseits an methodischen Fehlern bei der Bewertung der vorhandenen Studien sowie andererseits an einer inadäquaten Methodik.

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Die Datengrundlage ist im Vorbericht durch Anwendung nicht sachgerechter Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung beeinträchtigt.

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Notwendigkeit des Spritz-Ess-Abstands (SEA)

Der Vorbericht konstatiert auf Seite 101 „Die Frage, ob ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung von Humaninsulin zwingend erforderlich ist, aber für kurzwirksame Insulinanaloga entfallen kann ist für die Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse von zentraler Bedeutung“. Als Nachweis der Irrelevanz des Zeitpunktes der Injektion von Humaninsulin wird lediglich eine Untersuchung an 15 Patienten erwähnt, die, bedingt durch die minimale Probandenzahl, biometrisch völlig ungeeignet ist, vergleichende Aussagen zu treffen, zumal die Autoren konstatieren, dass die postprandialen Blutzuckerwerte (90 Minuten nach dem Essen) bei kurzem Abstand zwischen Insulingabe und Mahlzeitenaufnahme schlechter waren¹. Die Einhaltung eines Spritz-Essabstandes nach Humaninsulin ist aufgrund seines verzögerten Wirkeintritts weltweit akzeptierte gängige Praxis. Zum Gegenbeweis wären zu prüfen, ob Studien höherer methodischer Qualität zur Klärung dieser Fragestellung verfügbar sind.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität nicht im Einklang mit international üblichen Vorgehensweisen

Da eine Verblindung nur unter erheblicher zusätzlicher Belastung der Patienten möglich ist (Verwechslungsgefahr von Placebo-Injektion und Verum, Verdopplung der Injektionen zur Prüfung des Einflusses des Spritz-Eßabstands, zusätzlicher Stress für die Patienten usw.), kann ihr Fehlen bei hochwertiger biometrischer Qualität nicht zu derartig negativer Klassifikation Anlass geben (Seite 73). Hypoglykämien sind immer durch Patienten und Angehörige subjektiv erlebte Ereignisse, die dann bei der Erhebung mittels eines vorher

¹ Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefévre PJ. Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. *Diabet Metab* 1999; 25(2): 157-162

Ausschuss Pharmakotherapie der DDG 27.9.2006

konsentierten Kriterienkataloges objektiviert und klassifiziert werden. Somit sind auch die Kriterien der Jadad Scale zur Bewertung der Studienqualität für Insulinstudien nur eingeschränkt anwendbar um die Qualität der Studien objektiv zu beurteilen².

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Nutzenbewertung des IQWiG im Widerspruch zu evidenzbasierten internationalen Leitlinien und Bewertungen steht. So kommt der kanadische Bericht CCOHTA³ unter Berücksichtigung von 47 Studien für Typ1 Diabetes und 10 für Typ 1+2 Diabetes zu folgenden Schlüssen:

- bei Typ 1 bessere Absenkungen im HbA1c (besonders bei CSII)
- bessere postprandiale Werte, schlechtere prandiale BZ-Werte
- Rate der nächtlichen Hypos bei Lispro weniger als mit Normalinsulin
- keine Unterschiede bei Hypos insgesamt und bei schweren Hypoglykämien
- nur wenig Studien zur Mortalität und dann keine Unterschiede ersichtlich
- Lebensqualität (well-being) unter Lispro erhöht
- Präferenz bei Typ 1 in Bezug auf Einfachheit der Anwendung (convenience of use)

Das englische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) kommt in seinem Bericht (full guideline S 59-62)⁴ zu folgender Schlußfolgerung:

Evidenz einer Überlegenheit zugunsten kurzwirksamer Analoga hinsichtlich reduzierter nächtlicher Hypoglykämien, postprandialer Hyperglykämie und geringer HbA1c-Verbesserung, die eine zunehmende Rolle in der Behandlung von Patienten mit Typ 1 Diabetes erwarten lässt.⁵

In der ersten Publikation der Metaanalyse, die der Cochrane-Analyse zu Grunde liegt, wird für Typ 1 Diabetes eine Absenkung des durchschnittlichen HbA1c mit kurzwirksamen Analoga in der Zusammenfassung ausdrücklich erwähnt.⁶ Ebenso werden in der Cochrane Analyse auf Vorteile der Analoga bei Hypoglykämien und der Lebensqualität verwiesen⁷.

Einteilung der Hypoglykämien

Die Durchführung klinischer Studien unterliegt einem erheblichen zeitlichen Wandel. Die eingeschlossenen Studien wurden in einer Zeitspanne zwischen 1992 und 2002 durchgeführt. Die Vorgehensweisen auch im Hinblick auf die Klassifikation der Unterzuckerungen erfuhren im Laufe dieser langen Zeitspanne erhebliche Verbesserungen. In der Beurteilung des IQWiG findet dieser Umstand keine angemessene Berücksichtigung.

² Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996, 17 (1): 1-12

³ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) [http://dev.ccohta.ca/final draft July, 2006](http://dev.ccohta.ca/final%20draft%20July%202006)

⁴ NICE: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG015>

⁵ "Rapid-acting insulin analogues are supported by an evidence base for less hypoglycaemia at night and at some other times, reduced hyperglycaemic excursions after meals and small improvements in HbA1c, suggesting that these too should have an increasing role in people with Type 1 diabetes.

Recommendations:

R54 Mealtime insulin injections should be provided by injection of unmodified ('soluble') D (Evidence D - expert report) insulin or rapid-acting insulin analogues before main meals.

R55 Rapid-acting insulin analogues should be used as an alternative to mealtime A (Evidence A - Metaanalysis)"

⁶ Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 27;165(12):1337-44. "The weighted mean difference between hemoglobin A(1c) values obtained using SAI analogues and regular insulin was -0.12% (95% confidence interval [CI], -0.17% to -0.07%) for adult patients with type 1 diabetes..." "Our analysis suggests only a minor benefit to hemoglobin A(1c) values in adult patients with type 1 diabetes mellitus but no benefit in the remaining population with type 2."

⁷ Schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre Typ 1 Diabetes: 20.3 (0-247.3) vs. 37.2 (0-544) zugunsten des Analoginsulins. Höhere Zufriedenheit der Patienten mit Analoginsulinen, hauptsächlich wegen des Wegfalls eines Spritz-Ess-Abstands.

Cochrane-Review Seite 11 (Discussion): "Severe hypoglycemia occurred less often in the analogue group than in the regular group." und in der Synopsis (S. 12): "Patients who received insulin analogues were more satisfied with the treatment mainly due to greater convenience in the timing of injections."

Ausschuss Pharmakotherapie der DDG 27.9.2006

Die Rückschlüsse zur Einteilung der Unterzuckerungen unterstellen den Studienzentren ein unethisches Vorgehen bei der Datendokumentation. Derartige Vorwürfe sind unhaltbar und diskreditieren das Institut in seinem wissenschaftlichen Auftrag.

3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Grundsätzlich ist in Frage zu stellen, ob ein langfristiger Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga und Normalinsulin in der Basis-Bolustherapie des Typ 1 Diabetes mellitus wissenschaftlich sinnvoll und ethisch vertretbar ist. Ziel ist die Vermeidung von Spätkomplikationen durch eine im Tagesverlauf normnahe Blutzuckereinstellung. Die Zielerreichung gelingt besser mit Insulinen, die den physiologischen Wirkungseintritts- und dauerkinetiken angepasst sind. Die kurzwirksamen Analoga sind mit ihrem zeitlichen Wirkungsprofil besser als unverändertes Humaninsulin geeignet, die Insulinspiegel nach Mahlzeiten bei Gesunden nachzuahmen. Angesichts der unterschiedlichen Wirkungskinetik ergeben sich besonders bei pädiatrischen Patienten je nach Tagesablauf und Situation Einsatzmöglichkeiten beider Insulinsorten im Verlaufe des gleichen Tages.

Wie schon bei der Bewertung kurzwirksamer Insuline bei Typ 2-Diabetes berücksichtigt der Vorbericht ausschließlich randomisierte Studien mit international unüblichen Ausschlusskriterien, so dass lediglich 9 Studien von insgesamt 1293 Veröffentlichungen berücksichtigt werden. Dies widerspricht dem Grundsatz der evidenzbasierten Medizin, die jeweils beste verfügbare Evidenz zu nutzen und unterscheidet das Vorgehen dieses Berichtes bemerkenswerter Weise von dem ebenfalls jüngst veröffentlichten Vorbericht zur Knochenmarktransplantation bei Leukämien.

Es bleibt unbegründet, weshalb das IQWiG bei zwei praktisch gleichzeitig bearbeiteten Bewertungsaufträgen diese zentrale Festlegung uneinheitlich trifft. Die Anwendung des international anerkannten Prinzips der Einbeziehung der besten verfügbaren Evidenz hätte den Einschluss weiterer Studien bewirkt und wie bei NICE, Cochrane und CCOHTA letztendlich zu einer positiven Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Menschen mit Typ 1 Diabetes.

Anzahl der eingeschlossenen Studien

Institution	ICT	CSII	Kinder und Jugendliche
IQWiG 2006	9	Ø	Ø
Cochrane 2006	15	7	5
CCOHTA 2006	28	7	8
NICE 2004	23	8	7

Die Schwächung der Datengrundlage im Vorbericht durch Anwendung nicht sachgerechter Ein- und Ausschlusskriterien soll in einem Beispiel dargestellt werden. So ist es beispielsweise nicht nachvollziehbar, dass die Langzeitstudie von Lalli et al.⁸, die über eine Studiendauer von 12 Monaten einen hochsignifikanten Vorteil der mit Insulin Lispro im Vergleich zu Normalinsulin behandelten Patienten sowohl bezüglich besserer Glukosestoffwechseleinstellung als auch hinsichtlich Verminderung von Hypoglykämien zeigte, im IQWiG-Vorbericht ausgeschlossen wurde (S.124).

Als Begründung wird "Sonstige BZ-senkende Behandlung unterschiedlich" angeführt. Da sowohl bei Humaninsulin als auch bei Lispro gleichermaßen NPH-Insulin gegeben wurde kann hier nur gemeint sein, dass sich die Dosis des NPH unterschied, weil in beiden Armen angestrebt wurde, das Basalinsulin optimal dem jeweiligen Bolusinsulin anzupassen. Dabei ergab sich, wie aufgrund der physiologischeren Kinetik des Lispro pharmakokinetisch zu

⁸ (Diabetes Care 1999; 22:468-477)

Ausschuss Pharmakotherapie der DDG 27.9.2006

erwarten, dass der Bolus-Insulin-Bedarf niedriger und der Basisinsulin-Bedarf in gleichem Maße höher war (bei identischem Gesamt-Insulinbedarf). Da die Kinetik des Bolus-Insulins zwangsläufig auch den Bedarf an Basalinsulin beeinflusst (Humaninsulin deckt unphysiologischerweise aufgrund seiner längeren Wirksamkeit auch einen Teil des Basalinsulinbedarfs mit ab) wäre eine Studie mit Festschreibung der Basalinsulindosis ohne Anpassungsmöglichkeit sowohl praxisfremd als auch nicht zielführend hinsichtlich der Fragestellung gewesen. Eine somit zweifellos erforderliche Möglichkeit der Anpassung der Basalinsulindosis darf aus unserer Sicht keinesfalls zum Ausschluss dieser Studie führen, die signifikante Vorteile des kurzwirksamen Analogons sowohl hinsichtlich HBA1c als auch Hypoglykämien zeigte.

Die Eigenschaften der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Routineversorgung sind nicht zutreffend erfasst worden. So werden diese besonders auch bei Insulinpumpenträgern und bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Weil vorhandene Studien mit Kindern, Jugendlichen und bei Trägern einer Insulinpumpe gänzlich unberücksichtigt geblieben sind, weist der Abschlussbericht auch deshalb große Erkenntnislücken auf. Die Ursache der Nichtberücksichtigung dieser Studien ist neben der Betrachtung ausschließlich randomisierter Untersuchungen der zusätzliche Ausschluss aller Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen (siehe Tabelle). Dies widerspricht der etablierten Vorgehensweise der Zulassungsbehörden und auch des NICE, die für die Bewertung kurzwirksamer Insulinanaloga in Ihren Berichten aus den Jahren 2004 bis 2006 jeweils eine Mindest-Studiendauer von 4 Wochen vorgeben.

Im Gegensatz zum IQWiG akzeptiert auch die European Medicine Agency (EMA) in ihrer „NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS“ Kurzzeitstudien von 8 bis 12 Wochen Dauer für die Bewertung der Wirkung auf den Blutzuckerverlauf⁹. Dieser wird als unabhängiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen eingestuft. Für Studien mit Cross-over design werden mindestens 4 Wochen sowie 3 Monate im Parallelgruppendesign für angemessen gehalten. Von diesen international akzeptierten Normsetzungen weicht das IQWiG ohne ausreichende Begründung erheblich ab. Das IQWiG legt als Bewertungsmaßstab eine Studiendauer von 24 Wochen (bei Cross-over-design sogar je Studienarm) an.

Institution	Studiendauer	Begründung Insulin-Studien
IQWiG 2006	24 Wochen	konform zu EMEA Note for Guidance
	Studien bei Cross-over je Behandlungsarm 24 Wochen	nicht genannt
Cochrane 2006	4 Wochen oder mehr	nicht aufgeführt
	cross-over 4 Wochen	nicht aufgeführt
EMA 2002 Note for Guidance	8-12 Wochen	Plasmaglukose kann in Kurzzeitstudien als primärer Endpunkt verwendet werden
	8 Wochen bis zu 3 Monaten	Exploratorische Studien
	nicht weniger als 6 Monate	Confirmatorische Studien
NICE Clinical Guideline 9/2004	mind. 4 Wochen	nicht aufgeführt
CCOHTA 2006	4 Wochen	nicht aufgeführt

⁹ EMA. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes Mellitus. CPMP/EWP/1080/00. London. 30.05.2002

Ausschuss Pharmakotherapie der DDG 27.9.2006

Widersprüchlich ist, dass im Vorbericht einerseits Evidenz der höchsten Stufe für den Nutznachweis gefordert wird, an anderen Stellen aber Studienergebnisse in die Bewertung einbezogen werden, die den o.g. Kriterien nicht entsprechen, u.a. eine Studie mit einer Studiendauer von einem Tag¹⁰. Wenn Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden, dann sind diese für den gesamten Bericht einheitlich anzulegen. Das Gebot der Standardisierung wird erneut in eklatanter Weise missachtet und führt zu Bewertungsergebnissen, die nicht im Einklang mit Resultaten anderer Untersuchungsgruppen stehen.

Bewertung amtlicher Texte erforderlich

Es ist sehr zu begrüßen, wenn zunehmend Texte aus amtlichen Dokumenten in die IQWiG-Nutzenbewertung einfließen. Die Übereinstimmung der grundsätzlichen Aussagen mit den amtlichen Referenzdokumenten ist vom IQWiG herzustellen.

In der Anlage 7 der 9.RSA-ÄndV vom 18. Februar 2004 zu §§ 28b bis 28g wird unter 1.3.4 Insulinsubstitution festgestellt: „Er (der Diabetiker) ist darüber zu informieren, ob für das jeweilige Insulin-Analoga Daten zur besseren Wirksamkeit und Steuerbarkeit vorliegen. Dies ist bisher nachgewiesen für kurzwirksame Insulinanaloga bei Pumpentherapie (CSII).“

Die für die Ausformulierung und Begründung der RSA-ÄndV herangezogenen Studien sind vom IQWiG aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen worden.

Fazit

Patientenrelevante Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 sind auf mehreren Beurteilungsebenen mittels dem jeweiligen Standard nach Meinung des Pharmakotherapieausschusses entsprechenden klinischen Studien wissenschaftlich belegt worden. Diese Einschätzung deckt sich auch mit der Erfahrung praktisch tätiger Diabetologen und der Patienten. Beide Gruppen sind bisher nur unzureichend von der Systematik des IQWiG erfasst worden. Sowohl hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Insulinpumpentherapie, diabetische Schwangere), der Anwendung (verkürzter Spritz-Ess-Abstand, kürzere Wirkdauer, postprandialer Blutzuckerlauf) als auch im Bereich der Therapiezufriedenheit ergeben sich nach Einschätzung des Pharmakotherapieausschusses der Deutschen Diabetes Gesellschaft relevante Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Menschen mit Typ 1 Diabetes.

Die Arbeitsmethodik insbesondere die willkürliche Wahl der Einschlusskriterien und die einseitige Interpretation des IQWiG führen dazu, dass der reale Zusatznutzen im Vergleich zum Humaninsulin nicht erkannt werden kann. Vordringlich bei der Erarbeitung des Abschlussberichtes ist es, die Ein- und Ausschlusskriterien den international üblichen Standards in der Arzneimittelbewertung anzupassen. Unter geänderten Arbeitsvorgaben werden die Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ 1-Diabetes dann auch sichtbar.

Fraglos sind weitere längerfristige Studien zu fordern. Dennoch gibt es schon aus heutiger Sicht gute Argumente für den Einsatz von Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft wird sich bemühen, eine breite internationale und nationale wissenschaftliche Diskussion über den Bericht des IQWiG anzuregen, damit Menschen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland nicht durch international unübliches wissenschaftliches Vorgehen Nachteile gegenüber Patienten in anderen Ländern haben.

¹⁰ Rassam AG, Zeise TM, Burge MR, Schade DS. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Jan;22(1):133-6.

Ausschuss Pharmakotherapie der DDG 27.9.2006

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

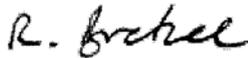
Für den Ausschuss Pharmakotherapie des Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft.



Univ.-Prof. Dr. Harald Klein (Vorsitzender
des Ausschusses)
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



Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner
(Präsident der Gesellschaft)
Klinikum Karlsburg
Greifswalder Str. 11
17495 Karlsburg
Telefon: 0 38 355/701 397
Telefax: 0 38 355/701 582
prof.kerner@drguth.de



Univ.-Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH, Standort Gießen
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Rodthohl 6
35392 Gießen
Tel.: 0641/99-42750
E-Mail: reinhard.bretzel@uniklinikum-
giessen.de



Prof. Dr. med. Thomas Danne
Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche
Kinderkrankenhaus auf der Bult
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
Tel.: 0511 / 81 15 340
Fax: 0511 / 81 15 344
E-Mail: danne@hka.de



Univ. Prof. Dr. H.-G. Joost
Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Arthur-Scheunert-Allee 114-116
14558 Nuthetal
Tel.: 033200/88-0



Prof. Dr. Stephan Matthaei
Diabetes-Zentrum Quakenbrück
Fachabteilung für Diabetologie, Stoffwechsel und
Endokrinologie am Christlichen Krankenhaus
Danziger Str.
49610 Quakenbrück
Tel.: 05431/152 830
Fax: 05431/152 833



Für den Deutschen Diabetiker-Bund (DDB)
als Gast
Frau Ulla Gastes
Hittfeldstr. 23
45478 Mülheim/Ruhr
Tel.: 0203/6008-1371

17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Dr. Becker)

Autor:

Dr. med. Dipl.-Chem. Reinhard H. A. Becker

Adresse:

Industriepark Höchst

Geb. H 831

65926 Frankfurt

Stellungnahme zur Nutzen-/Schaden-Bewertung Kurzwirksamer Insulinanaloga aus Sicht der Klinischen Pharmakologie (A05-02)

Reinhard H.A. Becker, Dr. med. Dipl. Chem.
Arzt für Pharmakologie und Toxikologie

In Ihrem Vorbericht zur Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (vorläufige Nutzenbewertung 28. August 2006) schließen Sie mit dem Fazit, der Langzeitnutzen/-schaden der kurzwirksamen Insulinanaloga ist insgesamt unklar, was in Anbetracht der Nutzerfreundlichkeit und der damit verknüpften breiten Akzeptanz kurzwirksamer Insulinanaloga zu bedauern ist.

Dieses Fazit wird um die Bemerkung ergänzt, es gäbe Hinweise dafür, dass Insulinglulisin einen gegenüber Insulin Lispro geringeren Nutzen für Patienten habe, wobei letztere Schlussfolgerung ausschließlich auf einer statistischen Eigenanalyse basiert.

Als für die klinisch-pharmakologische Entwicklung von Apidra (Insulinglulisin) zuständiger Pharmakologe möchte ich Sie mit einigen Phase I Studien näher vertraut machen, die die pharmakokinetische und pharmakodynamische Differenzierung von Insulinglulisin und Humaninsulin einerseits und Insulinglulisin und Insulin Lispro andererseits zum Gegenstand haben.

Wie Sie richtig ausführen, gründete sich die Entwicklung subkutan injizierbarer Insulin-Produkte auf Basis von Analogen des Humaninsulins auf der Forderung, das bei stoffwechselgesunden Personen beobachtete Zeit-Konzentrations-Profil endogenen Insulins enger als mit Injektion von Humaninsulin-Produkten nachzustellen. Die Forschung fokussierte sich deshalb einerseits auf rasch absorbierbare Insuline zur Beherrschung postprandialer Blutzuckeranstiege, andererseits auf verzögert freigesetzte Insuline zur Sicherstellung basaler, interprandialer Insulinwirkungen. Als Ergebnis dieser Anstrengungen stehen heute Insulin-Produkte ähnlicher Pharmakologie auf Basis dreier unterschiedlicher Insulinanaloga als Mahlzeiteninsuline zur Verfügung. Insulin-Produkte auf Insulinanalogebasis zur interprandialen Substitution sollen hier nicht Gegenstand der Betrachtung sein.

Wie in Ihren einleitenden Ausführungen dargelegt, müssen die verwendeten Insulinanaloga neben notwendigen biologischen Qualitäten auch bestimmte physikochemische Erfordernisse erfüllen, um in pharmazeutischen Produkten Verwendung zu finden. Insulinglulisin unterscheidet sich insofern von Insulin Lispro und Insulin Aspart als es in der ausgebotenen pharmazeutischen Formulierung einen höheren Dissoziationsgrad aufweist als die Moleküle der beiden anderen Insulinanaloga in ihren Zubereitungen. Letztere sind durch

Aminosäurenaustausch bei gegebenen Konzentrationen in pharmazeutischen Lösungen so dissoziiert, daß sie ohne die zusätzlichen Liganden (primär Zn^{2+} , sekundär phenol und/oder m-cresol) als reine monomere Moleküle vorliegen würden. Insulin-Produkte auf Monomerbasis sind aber empfindlich gegenüber thermischen und physikalischen Einflüssen und neigen zur Denaturierung, was eine unzureichende Lagerfähigkeit zur Folge hat. Folglich enthalten beide Produkte Zn^{2+} zur Stabilisierung der Moleküle als Hexamere. Insulinglulisin unterscheidet sich in Folge des spezifischen Aminosäurenaustausches einerseits durch inhärente Stabilität des Insulinmoleküls mit entsprechender Einschränkung der für die Denaturierungsinisierung erforderlichen Flexibilität des C-Terminus, andererseits durch eine weniger ausgeprägte Dissoziation in Lösung. Insulinglulisin liegt – soweit durch physikalische Messverfahren bestimmbar – in höherem Maß als per se stabileres Insulinglulisinindimer vor als andere Insulinanaloga. Diese Eigenschaften ermöglichen eine Zink-freie Formulierung von Insulinglulisin mit entsprechenden Konsequenzen für Absorption und Wirkung. Exemplarisch sind diese Unterschiede in dem zur Publikation eingereichten Manuskript Heise et al (Studie 1502, Ref. 1) aufgeführt. Eine erste Beobachtung dieser Unterschiede wurde bereits im Rahmen der klinischen Entwicklung gemacht, als auf Anregung der FDA Zeit-Konzentrations- und Zeit-Wirkungs-Profile bei nichtdiabetischen fettleibigen Personen untersucht wurden (Becker et al, Studie 1010, Ref. 2). Eine klinisch pharmakologische Differenzierung gegenüber Insulin Aspart wurde für Insulinglulisin nicht vorgenommen, dürfte aber wegen der Analogie der Konsequenzen des Aminosäureaustausches (28^B) ähnlich ausfallen. Soweit die Differenzierung der Insulinanaloga als solcher.

Der grundsätzliche Vorteil schnell absorbierter, kurzwirksamer Insuline zu kurzwirksamen Humaninsulin-Präparaten ist im Spritz-Ess Absatz und in der besseren post-prandialen Blutzuckerkontrolle zu finden. Exemplarisch ist dieser Vorteil anhand des Vergleiches von Insulinglulisin (Apidra) mit Humaninsulin (Altinsulin) in der Studie Rave et al (Studie 1008, Ref. 3) abgehandelt.

Pharmakologisch ist der Unterschied von Insulinglulisin (Apidra) zu Humaninsulin (Altinsulin) in der Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Studie 1019 (Becker et al, Ref. 4 a, b, c) belegt, die Gegenstand von oralen und Poster Präsentation war (ADA 2005, EASD 2006, DDG 2006; Ref. 4 a, b, c). Ein Manuskript-Entwurf ist beigefügt (Becker et al, Ref. 5).

Diese grundsätzlichen Unterschiede zwischen Insulinglulisin und Humaninsulin dürften sich bei entsprechender Fragestellung und klugem, konsequentem Gebrauch von Insulinanaloga in

klinischen Studien auch langfristig bestätigen. Als hinreichenden Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme ist Studie 3004 (Garg et al, Ref. 6) zu nennen. Die beobachteten unterschiedlichen basalen Insulindosen bei gleicher Langfrist Kontrolle des Blutzuckers in Studie 3001 können als Hinweis auf Unterschiede zwischen den Insulinanaloga verstanden werden (Dreyer et al, Studie 3001, Ref. 7).

Eine weitere Studie, in der sich vorteilhafte Eigenschaften für Insulinglulisin verifizieren, ist Studie 3006 (Hoogma et al, Ref. 8). Die dort beobachtete geringere Tendenz zu Unterbrechungen der subkutanen Insulinzufuhr korreliert mit den dem Insulinglulisin inhärenten Eigenschaften der physikalischen Molekülstabilität.

Als abschliessende Bemerkung zu Studien möchte ich daran erinnern, daß – wie Sie richtig ausführen – Hypoglykämieraten subjektiv behaftet sind. Dies wird in der dem Insulinglulisin unterstellten Nachteil gegenüber Insulin Lispro in der Studie 3001 (Dreyer et al, Ref. 7) deutlich. Unabhängig von der zu diskutierenden von Ihnen verwendeten statistischen Methode, muss beachtet werden, daß neue Therapeutika in offenen Studien subjektiv kritischer betrachtet werden, als altbekannte. Dies zeigt sich darin, daß meines Wissens die von Ihnen beobachtete Diskrepanz der nächtlichen Hypoglykämieraten auf einer Imbalance in den ersten Monaten der Studie zurückzuführen ist. Im weiteren Verlauf der Studie, mit zunehmender Gewöhnung, war diese ausgeglichen. Die Publikation sieht keinen Unterschied.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften schnell absorbierter und dadurch schnell wirkender Insulin-Produkte auf Basis von Insulinanaloga eröffnen eine gegenüber der Verwendung von Altinsulin-Produkten flexiblere Lebensführung und damit eine stoffwechselgesunden Nichtdiabetikern dichter angenäherte Lebensqualität. Das ist unstrittig und insbesondere für berufstätige Diabetiker von großem Vorteil. Bei konsequenter Nutzung der sich aus der Pharmakologie ergebenden Möglichkeiten, vor allem in Kombination mit neueren Insulin-Produkten zur basalen Substitution, eröffnen sich Vorteile auch in Hinblick auf die langfristige Blutzuckerkontrolle. Die derzeitige wissenschaftliche Diskussion fordert darüber hinaus eine stärkere Beeinflussung post-prandialer Blutzuckerexkursionen, um bei bereits gut eingestelltem inter-prandialem Blutzucker eine weitere Reduktion mikro- und makrokardiovaskulärer Risiken zu erzielen (Monnier et al, Ref. 9). Die diskutierten Insulin-Produkte schaffen diese Möglichkeit. Ihnen aufgrund einer auf wenige Studien beschränkten Diskussionsgrundlage das Vertrauen zu entziehen, ist meiner Überzeugung nach, nicht hilfreich.

Referenzen

1. Heise et al, Nosek L, Spitzer H, Heinemann L, Frick AD, Becker RHA. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Care* 2006, submitted
2. Becker RHA, Frick A, Burger F, Potgieter JF, Scholtz H. Insulin Glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrin Diab* 2005, 113:435-43
3. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29(8):1812-7
4. ADA 2005, San Diego: Becker RHA, Frick AD, Heinemann L, Nosek L, Rave K. Dose response relation of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005, 54(Suppl 1):A32, Poster 1367
DDG 2006, Leipzig: Becker RHA, Frick AD, Heinemann L, Nosek L, Rave K. Dosis-Wirkungs Beziehung von Insulinglulisin bei Patienten mit Typ 1 Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006, 1(Suppl 1):S25, Lecture 8
EASD 2006, Kopenhagen: Nosek L, Becker RHA, Frick AD, Heinemann L, Rave K. Insulin glulisine: dose response relationship in subjects with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006, 49(Suppl 1):621, Poster 1016
5. Becker RHA, Frick AD, Nosek L, Heinemann L, Rave K. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. (manuscript to be submitted)
6. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocrine Pract* 2005, 11(1):11-17
7. Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, Van Leendert R. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005, 37(11):702-7
8. Hoogma RPLM, Schumicki D. Safety of Insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2006, 38:429-33
9. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients – Variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003, 26:881-5

18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Dr. Riederer)

Autoren:

Dr. med. Heinz Riederer

Dr. med. Johannes Knollmeyer

Dr. med. Wolfgang Landgraf

Adresse:

Industriepark Höchst, Gebäude F821

65926 Frankfurt

Stellungnahme von Sanofi-Aventis

zum IQWiG-Vorbericht [A05/02] Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1-Diabetes vom 4. September 2006

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized Basal-Bolus Insulin Regimens in Type 1 Diabetes: Insulin Glulisine versus Regular Human Insulin in Combination with Basal Insulin Glargine. *Endocrine Pract*, 11 (1) 11-17 ^[Lit. Garg]

Hoogma RLP, Schumicki D. Safety of Insulin Glulisine when Given by Continuous Subcutaneous Infusion Using an External Pump in Patients with Type 1 Diabetes. *Horm Metab Res* 2006; 38: 429-433 ^[Lit. Hoogma]

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Spritz-Ess-Abstand (SEA)

Der Vorbericht konstatiert auf Seite 101 „Die Frage, ob ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung von Humaninsulin zwingend erforderlich ist, aber für kurzwirksame Insulinanaloga entfallen kann, ist für die Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse von zentraler Bedeutung, vor allem bezüglich der Beurteilung der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit der Patienten. Wenn die Einhaltung eines festen Spritz-Ess-Abstandes nur bei der Verwendung von Humaninsulin für eine vergleichbare Stoffwechsellage erforderlich wäre, müssten doppelblinde Studien zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga ohne Vorgabe eines Spritz-Ess-Abstandes höhere HbA_{1c}-Werte für Humaninsulin als für kurzwirksame Insulinanaloga zeigen.“ Im Rahmen einer Cross-over-Studie mit einer Studiendauer von drei Monaten je Studienarm ist dieser Zusammenhang zwischen Spritz-Ess-Abstand und HbA_{1c}-Werten auch aufgezeigt worden. ^[Lit. Del Sindaco]

Deshalb überrascht, dass das IQWiG seine den pharmakokinetischen Daten widersprechende Behauptung der Irrelevanz des SEA, mit nur zwei vom IQWiG selbst so charakterisierten „Kurzzeit-Studien“ (cross-over Studien mit 2 x 12 bzw. 2 x 16 Wochen Dauer) zu belegen versucht, die zudem das Einschlusskriterium E8 des IQWiG nicht erfüllen ^[Lit. Gale / Lit. Heller]. Diese cross-over-Kurzzeituntersuchungen sind medizinisch und statistisch nicht geeignet, Unterschiede aufzudecken. Die Studien zeigen allerdings in mehreren Parametern Vorteile der Analoga. Die Studie von Heller et al. ^[Lit. Heller] kommt unter „Conclusions“ explizit zu dem Schluss der klinischen Überlegenheit kurzwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bei Typ 1-Diabetes: „Major nocturnal hypoglycaemia appears to be a strong clinical indication for the use of rapid-acting insulin analogues during intensive insulin therapy“.

Als Nachweis der Irrelevanz des Zeitpunktes der Injektion von Humaninsulin wird lediglich eine Untersuchung an 15 Patienten erwähnt ^[Lit. Scheen], die, bedingt durch die kleine Probandenzahl, biometrisch völlig ungeeignet ist, vergleichende Aussagen zu treffen. Die Autoren der Studie konstatieren, dass die postprandialen Blutzuckerwerte (90 Minuten

nach dem Essen) bei kurzem Abstand zwischen Insulingabe und Mahlzeitaufnahme schlechter waren.

Studie Ahmed et al. [Lit. Ahmed] [65] zeigt, dass bei Verkürzung des Spritz-Ess-Abstandes bei Humaninsulin der HbA_{1c} deutlich höhere Werte aufweist (siehe Tabelle):

	Intervall			
	0 - 5 Min	6 - 10 Min	11 - 20 Min	>20 Min
HbA _{1c} (%) Mean ± SD	8,7 ± 1,3	8,4 ± 1,3	8,3 ± 1,3	8,0 ± 1,2

Quelle: Abu Baker E Ahmed et al., Pract Diab Int March 2001 Vol. 18 No. 2
[Lit. Ahmed]

-) Zu dieser Fragestellung sind zudem Studien von besserer methodischer Qualität verfügbar. Diese müssen vom IQWiG vorrangig zur Interpretation der Fragestellung herangezogen werden. Darunter befindet sich eine randomisierte und kontrollierte dreiarmlige Zulassungsstudie mit 12 Wochen Studiendauer, die Insulin Glulisin mit Humaninsulin zu zwei verschiedenen Injektionszeitpunkten vergleicht.

Patientenzufriedenheit

Das IQWiG erkennt in seinem Vorbericht auf Seite 83 an, dass in der Glulisinstudie 3001 die Patientenzufriedenheit mit einem validen Instrument „aktuelle Version des DTSQ“ gemessen wurde, dass 87 % der Patienten in die Auswertung des DTSQs einbezogen wurden und dass die Zielpopulation des DTSQc die Studienteilnehmer waren, die Englisch, Französisch, Deutsch oder Holländisch sprachen, da nur für diese Sprachen validierte Versionen des Fragebogens existierten. Dies trifft auf 547 (81,4 %) der insgesamt 672 Studienpatienten zu. Von diesen 547 Diabetikern (DTSQc Zielpopulation) gingen 496 Patienten bzw. 90,7 % in die Auswertung des DTSQc ein. Der vom IQWiG angegebene Prozentsatz von 74 % ist nicht sachgerecht, da dieser sich auf die Gesamtpopulation bezieht.

“However, where the DTSQ is concerned we have a change version, the DTSQc, which is capable of eliciting a direct measure of change experienced by the patients and this makes it possible to overcome ceiling effects when they occur. Where no DTSQc measure is available (and I had fewer linguistically validated language versions of the DTSQc available at that time than I did for the DTSQs which accounts for the much smaller numbers completing the DTSQc) the change in DTSQs scores provides a perfectly good substitute although it will be likely to give a more conservative estimate of improvements in satisfaction between baseline and endpoint (no improvement, or only little improvement, can be shown if the baseline score is at, or near, maximum on the DTSQs).” [Lit. Bradley]

Ferner moniert der Bericht, dass die ausgewerteten Subgruppen im Studienbericht als „DTSQs-ITT bzw. DTSQc-ITT“ bezeichnet werden, obwohl „ca. 13 % der DTSQs und ca. 10 % der DTSQc Zielpopulation nicht ausgewertet wurden“. Das „Intention-to-Treat-

Prinzip⁸ bezieht sich aber, wie der Name schon sagt, auf die randomisierte Therapiezuordnung und nicht auf den Rücklauf von Patientenzufriedenheitsfragebögen. Wie im Studienbericht beschrieben, ist die DTSQs-ITT Population die Teilpopulation der ITT Population für die DTSQs-Daten vorlagen. Die DTSQc-ITT Population ist die Teilpopulation der DTSQc Zielpopulation, die wiederum Teilpopulation der ITT Population ist, für die DTSQc-Daten vorlagen. Der in diesem Zusammenhang vom IQWiG erhobene Vorwurf der Irreführung ist unbegründet und kann nicht im Sinne einer ergebnisoffenen wissenschaftlichen Auseinandersetzung interpretiert werden.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität ohne Realitätsbezug

Mit der Maßgabe, gegebenenfalls eine Sensitivitätsanalyse bezüglich der Studienqualität durchzuführen, klassifiziert der Bericht die „biometrische Qualität“ der Studien in die Klassen „keine erkennbaren Mängel“, „leicht Mängel“, „grobe Mängel“ und „unklar“. Es ist bemerkenswert, dass die neun vom IQWiG überhaupt akzeptierten Studien ausnahmslos als grob mangelhaft eingestuft werden. Dies ist für den Fall Glulisin um so bemerkenswerter, als das IQWiG die Studie 3001 in allen biometrischen Charakteristika positiv bewertet hat bis auf die fehlende Verblindung, die allein zur Herabstufung führt. Mit dem Studienbericht der Studie Glulisine 3001 wurde dem IQWiG die Begründung für das offene Studiendesign zugänglich gemacht:

“When comparing glulisine to lispro using pen injection devices, blinding was not feasible because of the incompatibility of the Aventis cartridges with the pen for lispro and vice versa. Repackaging of the insulin preparations was not an option as this would have resulted in a modification of the respective insulin products.” [Lit. CSR 3001]

Ebenfalls auf Grund der veränderten Kinetik der kurzwirksamen Insulinanaloga lassen sich diese Studien nicht wirksam verblinden, da der abweichende Wirkungsablauf sie gegenüber Patienten demaskiert, wie eine nachträgliche Befragung der Patienten in der Studie von Gale belegte.

Hierzu wurde in einem Fachgutachten festgestellt:

„It is a common assumption that blinded studies have greater validity than open-label studies. I have heard it said that the only insulin lispro study that didn't show improved satisfaction with lispro was the Gale et al study which was also said to be the only blinded study. I had some input into the planning of the Gale study and designed a questionnaire to ask patients about what insulin they believed they were using at each point of this cross-over trial. The results showed that effectively the trial was not blinded as far as the patients were concerned, as significantly more than would be expected by chance correctly reported what insulin they had been taking. The reason why there was no difference in satisfaction between the lispro and regular insulin arms of the study was likely to be attributable to the fact that patients recruited into the trial were those who anyway injected at the time of their meal and did not follow the recommendation to leave the recommended gap of 30 minutes between injection and meal. This selection criterion meant that all patients were anyway benefiting from the greater convenience and flexibility of injecting shortly before a meal. There was less to be gained in these respects from switching from regular human insulin to lispro. Blinded studies that deal with medications requiring different timing of medication in relation to food by including dummy injections at one time (30 minutes before the meal or immediately beforehand) would have no external

validity. They would be evaluating satisfaction with an artificial combination of two treatment regimens (one placebo and one active) which would not reflect clinical reality. The responses to items concerning convenience, flexibility and general satisfaction could not be generalised to real life. Only the information about perceived frequency of hyper- and hypoglycaemia would be of value. [Lit. Bradley]

Da eine Verblindung faktisch nicht möglich ist, kann ihr Fehlen bei hochwertiger biometrischer Qualität nicht zu derartig negativer Klassifikation Anlass geben. Hypoglykämien sind immer durch Patienten und Angehörige subjektiv erlebte Ereignisse, die nach der Erhebung mittels eines Kriterienkataloges objektiviert und klassifiziert werden. Somit sind auch die Kriterien der Jadad Scale für Insulinstudien nur eingeschränkt anwendbar, um die Qualität der Studien objektiv zu beurteilen.

Der primäre Endpunkt HbA_{1c} wurde in einem Zentrallabor und somit verblindet erhoben. Diese Information lag dem IQWiG mit dem Studienbericht vor. Dennoch wird auf Seite 46 die verblindete Erhebung der primären Zielgröße als nur „vermutet“ beschrieben.

)

Bewertung der Studienqualität
entspricht nicht international üblichen Vorgehensweisen

Studie	Anzahl	Qualitätsbewertung	Kommentar
IQWiG	9 Studien	Grobe Mängel	offenes Studiendesign und für schwerwiegende Hypoglykämien keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterhebungen
Cochrane	34 Studien	Jadad Score A [0]	Alle Qualitätsanforderungen erfüllt - geringes BiAs-Risiko
		Jadad Score B [6]	Ein oder mehrere Qualitätskriterien nur partiell erfüllt - moderates BiAs-Risiko
		Jadad Score C [28]	Ein oder mehrere Qualitätskriterien nicht erfüllt - hohes BiAs-Risiko
NICE	27 Studien	Good-quality RCT's	

)

[Lit. Jadad / Lit. Schulz]

Einteilung und Bewertung der Hypoglykämien

Die Durchführung klinischer Studien wurde in den vergangenen Jahren stetig weiterentwickelt. Seitens der EMEA hat es wichtige Impulse zur Studienplanung, Studiendurchführung und Studieninterpretation gegeben. Die vom IQWiG aufgeführten Studien wurden in einer Zeitspanne zwischen 1992 und 2002 durchgeführt. Studien, die den jeweils zum Zeitpunkt der Studiendurchführung anerkannten Stand entsprachen, dürfen vom IQWiG nicht derartig negativ beurteilt werden. Die Vorgehensweisen auch im Hinblick auf die Klassifikation der Unterzuckerungen erfuhren im Laufe dieser langen Zeitspanne erhebliche Verbesserungen. In der Beurteilung des IQWiG findet dieser Umstand keine angemessene Berücksichtigung.

Für schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien wird vom IQWiG ein „statistisch signifikanter“ Unterschied zu Lispro festgestellt (z. B. Seite 96, 1. Abschnitt, vorletzter Satz: „In der Studie 3001 zum Vergleich von Insulin Glulisin und Insulin Lispro zeigte sich eben-

falls bezüglich nächtlicher Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und zwar zu Gunsten von Insulin Lispro“).

Zu Studienbeginn hatten die Patienten im Glulisin-Arm eine längere Diabetesdauer (ca. 2 Jahre). Eine längere Diabetesdauer ist unabhängig von der Medikation ein anerkannter Risikofaktor für das Auftreten von Hypoglykämien. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der Vorbehandlung und der ausschließlichen Verwendung von Insulin Lispro in der Run-In-Phase und der damit verbundenen Vertrautheit der Patienten mit Insulin Lispro ein „Reporting Bias“ auftritt, der die klinischen Ergebnisse in den ersten Studienwochen verzerrt. Mit Fortdauer der Studie nähert sich die Häufigkeit der Hypoglykämien wieder an.

Wegen der Vielzahl von Tests sind die p-Werte rein explorativ zu werten. Ein konfirmatorischer Schluss ist daher nicht zulässig. Der Vergleich der Patienten mit nächtlichen schwerwiegenden Hypoglykämien (21 vs. 10 Patienten) ergab im Studienbericht (Tabelleenteil) einen p-Wert von 0,0743 (CMH-Test). Ein von uns berechneter p-Wert mit Fisher's exaktem Test beträgt 0,065. Das IQWiG verwendet nur einen asymptotischen Chi-Quadrat Test mit dann $p=0,049$.

Aus dem Studienbericht der Studie Glulisine 3001 kann entnommen werden, dass der überwiegende Teil der Erfassung von Blutzuckerwerten durch Patientenselbstmessung erfolgte. Die Kategorisierung der jeweiligen Hypoglykämie in symptomatisch, asymptomatisch und „severe“ wurde durch mehrere objektive und a priori festgelegte Kriterien vorgenommen. Die persönliche Einschätzung des Patienten bzw. des Behandlers spielte bei der Kategorisierung der Hypoglykämien nur eine geringe Rolle. Da die in der Bewertung des IQWiG geforderte Strategie der verblindeten, unabhängigen Einordnung der Hypoglykämien in verschiedene Kategorien nicht verfolgt wurde, werden sämtliche Ergebnisse dieser Analysen als „ohne Aussagekraft“ klassifiziert (S. 73). Die Gefahr für systematische Verzerrungen ist als gering einzustufen. Im IQWiG Vorbericht werden selektiv nur „schwerwiegende Hypoglykämien“ bei der Ergebnisdiskussion als „ausreichend ergebnissicher“ angesehen und diskutiert. Dies geschieht ohne nachvollziehbare Begründung.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Arbeitsmethodik

Das zentrale Anliegen einer unangreifbaren Arbeitsweise in der Bewertung von Arzneimitteln wird auch im Rahmen des aktuellen Arbeitsentwurfes durch das GKV-WSG im § 139 a aufgegriffen, indem Absatz 4 vorgibt: *„Das Institut hat zu gewährleisten, dass es seine Aufgaben auf Basis international üblicher und akzeptierter Standards der evidenzbasierten Medizin erfüllt. Es hat in regelmäßigen Abständen über die Arbeitsprozesse und -ergebnisse einschließlich der Grundlagen für die Entscheidungsfindung öffentlich zu berichten.“* [Lit. Arbeitsentwurf WSG]

In der Begründung zum Reformentwurf wird erläutert: *„Durch diese Vorschrift wird klargestellt, dass das Institut seine Arbeitsmethode nach den international üblichen und akzeptierten Standards der evidenzbasierten Medizin auszurichten hat. Das verdeutlicht, dass das Institut in vergleichbar hoch qualitativer Weise wie andere mit entsprechenden Auf-*

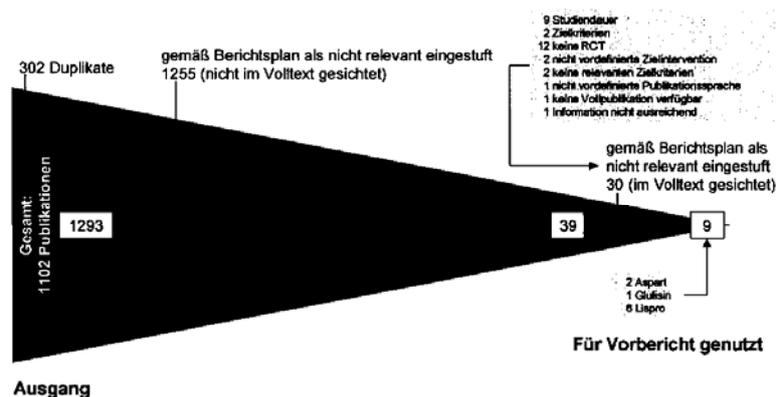
gaben betraute Stellen im internationalen Bereich, z. B. dem National Institute for Health and Clinical Excellence bei seinen Bewertungen vorgeht...“ [Lit. Arbeitsentwurf WSG]

Auch die Beteiligung der Fachkreise soll eine sinnvolle Veränderung erfahren.

„(5) Das Institut hat in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis, den Arzneimittelherstellern sowie den für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch Kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen sowie der oder dem Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Stellungnahmen sind in die Entscheidung einzubeziehen.“ [Lit. Arbeitsentwurf WSG]

Der Transfer dieser Kriterien auf den zur Stellungnahme aufgerufenen Vorbericht soll nachstehend anhand ausgewählter Arbeitsschritte vorgenommen werden.

Einschlusskriterien



Wie schon bei der Bewertung kurzwirksamer Insuline bei Typ 2-Diabetes schließt der Vorbericht ausschließlich randomisierte Studien ein, so dass lediglich 9 Studien von insgesamt 1293 Veröffentlichungen berücksichtigt werden. Dies widerspricht dem Grundsatz der evidenzbasierten Medizin, die jeweils beste verfügbare Evidenz zu nutzen^[Lit. Sackett] und unterscheidet das Vorgehen dieses Berichtes in bemerkenswerter Weise von dem ebenfalls jüngst veröffentlichten Vorbericht zur Knochenmarktransplantation bei Leukämien.

Es bleibt unbegründet, weshalb das IQWiG bei zwei praktisch gleichzeitig bearbeiteten Bewertungsaufträgen diese zentrale Festlegung uneinheitlich trifft. Die Anwendung des international anerkannten Prinzips der Einbeziehung der besten verfügbaren Evidenz hätte den Einschluss weiterer Studien bewirkt und damit wurde ein zusätzlicher Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Typ 1-Diabetikern auch belegt.

Anzahl der eingeschlossenen Studien

Institution	ICT	CSII	Kinder & Jugendliche
IQWiG 2006	9	0	0

Tabelle 1
[Lit. Cochrane / Lit. NICE]

) Die Eigenschaften der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Routineversorgung sind unter diesen Umständen nicht ausreichend erfasst worden. Der Abschlussbericht weist daher große Erkenntnislücken auf. Vorhandene Studien mit Kindern, Jugendlichen und bei Trägern einer Insulinpumpe sind gänzlich unberücksichtigt geblieben. Die Ursache der Nichtberücksichtigung dieser Studien ist neben der Betrachtung ausschließlich randomisierter Untersuchungen der Ausschluss aller Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen. Dies widerspricht der etablierten Vorgehensweise der Zulassungsbehörden und auch des NICE, die für die Bewertung kurzwirksamer Insulinanaloga in Ihren Berichten aus den Jahren 2004 bis 2006 jeweils eine Mindest-Studiendauer von 4 Wochen vorgeben (Tabelle 2).

Einschlusskriterium Studiendauer im internationalen Vergleich

Institution	Studiendauer	Begründung Insulin-Studien
IQWiG 2006	24 Wochen	konform zu EMEA Note for Guidance
	Studien bei Cross-over je Behandlungsarm 24 Wochen	nicht genannt
Cochrane 2006	4 Wochen oder mehr	nicht aufgeführt
	cross-over 4 Wochen	nicht aufgeführt
EMEA 2002 Note for Guidance	8-12 Wochen	Plasmaglukose kann in Kurzzeitstudien als primärer Endpunkt verwendet werden
	8 Wochen bis zu 3 Monaten	Exploratorische Studien
	nicht weniger als 6 Monate	Confirmatorische Studien
NICE Clinical Guideline 9/2004	mind. 4 Wochen	nicht aufgeführt

Tabelle 2
[Lit. Cochrane / Lit. NICE]

Die EMEA akzeptiert in ihrer „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus“ [Lit. EMEA Note for Guidance] Kurzzeitstudien von

8 bis 12 Wochen Dauer für die Bewertung der Wirkung auf den Blutzuckerlauf. Dieser wird als unabhängiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen eingestuft. Für Studien mit Cross-over design werden mindestens 4 Wochen sowie 3 Monate im Parallelgruppensdesign für angemessen gehalten. Von diesen international akzeptierten Normsetzungen weicht das IQWiG ohne ausreichende Begründung erheblich ab. Das IQWiG legt als Bewertungsmaßstab eine Studiendauer von 24 Wochen (bei Cross-over-design sogar je Studienarm) an.

Die EMA gibt weitere Hinweise zur Planung und Durchführung von Studien zur Lebensqualität im Rahmen eines „Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products“ vom 27. Juli 2005 [Lit. EMA Reflection Paper]. Als Studiendauer für Studien zur Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen wird eine Studiendauer von 3 – 6 Monaten empfohlen. Das Einschlusskriterium des IQWiG sollte aus diesem Grund auf Studien mit einer Mindeststudiendauer von 3 Monaten abgeändert werden.

An anderen Stellen des Vorberichtes werden Studienergebnisse in die Bewertung einbezogen, u. a. eine Studie mit einer Studiendauer von einem Tag [Lit. Rassam]. Wenn Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden, dann sind diese für den gesamten Bericht einheitlich anzulegen. Das Gebot der Standardisierung wird erneut in eklatanter Weise missachtet und führt zu Bewertungsergebnissen, die nicht im Einklang mit Resultaten anderer Untersuchungsgruppen stehen. Das Kriterium der Reliabilität ist ebenfalls nicht erfüllt.

Studie Einschlusskriterien nicht erfüllt (wegen)

Scheen E2 (Kein Analoginsulin untersucht)
[Lit. Scheen] E4 (zusätzliche Blutzucker senkende Medikation nicht in
 Deutschland zugelassen)
 E7 (nicht verblindet, nicht randomisiert)
 E8 (Behandlungsdauer <24 Wochen)

Bemerkung: Studie mit 15 Teilnehmern völlig unzureichend gepowert.

Ahmed E1 (Typ1 und Typ 2 Diabetiker eingeschlossen)
[Lit. Ahmed] E2 (Kein Analoginsulin untersucht)
 E7 (Kein RCT)
 E8 (Behandlungsdauer <24 Wochen)

Bemerkung: Es handelt sich um eine Befragung bei schlecht eingestellten Diabetikern mit HbA_{1c} zwischen 8,0 % und 8,7 %.

Overmann E2 (nur 3 Diabetiker mit Lispro befragt)
[Lit. Overmann] E7 (kein RCT)
 E8 (Behandlungsdauer <24 Wochen)

Bemerkung: Bei schlecht eingestellten Typ 1 Diabetikern mit HbA_{1c} über 8 % wurde erhoben, welcher Spritz-Ess-Abstand vom Diabetologen empfohlen und welcher Spritz-Ess-Abstand vom Diabetiker eingehalten wird. Angaben zum Glukosemetabolismus wurden nicht berichtet.

Die Anwendung sachgerechter Ein- und Ausschlusskriterien würde dazu führen, dass u. a. die Studien Glulisin 3004 und 3006 berücksichtigt würden. Die Studie 3004 weist die Vorteile und Sicherheit der postprandialen Gabe von Insulin Glulisin im Vergleich zu Humaninsulin mit 30 – 45 Minuten Spritz-Ess-Abstand nach. Eine Kurzbewertung der Studienergebnisse findet sich in der Fachinformation zu Apidra^[Lit. Sanofi-Aventis – FI Apidra].

Die Studie 3006 zeigt bereits innerhalb von 12 Wochen Studiendauer Vorteile in Bezug auf die für Pumpenträger bedrohlichen Katheterverschlüsse im Vergleich zu Insulin Aspart. Die Studienergebnisse sind von der EMEA und der FDA im Rahmen der Bewertungsberichte entsprechend berücksichtigt worden.

Es sind eine Vielzahl von Studien zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik durchgeführt worden. Deren Ergebnisse sind sowohl in der Fachinformation enthalten als auch von den Zulassungsbehörden sachgerecht ausgewertet worden. Alle wissenschaftlichen Unterlagen sind dem IQWiG von Sanofi-Aventis in Form von Auszügen aus den Zulassungsdokumenten auf Anforderung zur Verfügung gestellt worden.

Als Vergleichsbehandlung wird vom IQWiG für den Bericht A05/02 E3 gefordert:

„Dass es sich um kurzwirksames Humaninsulin oder ein anderes der drei kurzwirksamen Insulinanaloga handeln sollte. Bei Fertiggemischen mit vergleichbaren Insulinbestandteilen aus kurz- und langwirksamen Insulinen“.

Für den Bericht A05/05 Glitazone ist die Vorgabe sachgerechter definiert:

„E3 Vergleichsbehandlung: jegliche andere, in Deutschland zugelassene und verfügbare Blutzucker senkende, medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung oder Placebo“.

Die zu enge Definition der Einschlusskriterien durch das IQWiG führt dazu, dass keine der vorhandenen Studien bei Kindern und Jugendlichen sowie zur Pumpentherapie bei dem Vorbericht des IQWiG berücksichtigt wurde.

Übereinstimmung mit amtlichen Texten

Es ist sehr zu begrüßen, wenn zunehmend Textpassagen aus amtlichen Dokumenten in die IQWiG-Nutzenbewertung einfließen. Amtliche Texte und Informationsquellen werden vom IQWiG jedoch nur selektiv genutzt. Die IQWiG Nutzen-Bewertungen und die öffentlich zugänglichen Dokumente der EMEA, der FDA und die Texte der Fach- und Gebrauchsinformationen sowie die Entscheidungsgrundlagen und Begründungen zur RSA-ÄndV sollten ein hohes Maß an Übereinstimmungen beinhalten.

Ein Vergleich der zugelassenen Anwendungsgebiete weist Unterschiede zwischen Insulin Glulisin und Humaninsulin auf. Angaben zur klinischen Wirkung der Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin in Abhängigkeit vom Spritz-Ess-Abstand fallen zu Gunsten von Insulin Glulisin aus:

Apidra

[Lit. Sanofi-Aventis – FI Apidra]

- Erwachsene mit Diabetes mellitus
- 0 – 15 Minuten vor oder unmittelbar nach einer Mahlzeit
- SC, CS II
- Pharmakologische Eigenschaften

Eine Phase-I-Studie bei Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus bewertete das glukosesenkende Wirkprofil von Insulinglulisin und humanem Normalinsulin nach subkutaner Gabe einer Dosis von 0,15 E/kg zu verschiedenen Zeitpunkten bezogen auf eine 15-minütige Standardmahlzeit. Aus den Daten war ersichtlich, dass bei einer Applikation von Insulinglulisin zwei Minuten vor der Mahlzeit eine vergleichbare postprandiale glykämische Kontrolle erreicht wird wie mit humanem Normalinsulin, das 30 Minuten vor der Mahlzeit gegeben wird. Wurde Insulinglulisin zwei Minuten vor der Mahlzeit gegeben, wurde eine bessere postprandiale Kontrolle als mit humanem Normalinsulin, das zwei Minuten vor der Mahlzeit gegeben wurde, erreicht. Wird Insulinglulisin 15 Minuten nach Beginn der Mahlzeit angewendet, wird eine vergleichbare glykämische Kontrolle wie bei humanem Normalinsulin, das zwei Minuten vor der Mahlzeit gegeben wird, erreicht.

Eine klinische Phase-III-Studie über 12 Wochen, die mit Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus durchgeführt wurde, die Insulinglargin als basale Therapie erhielten, weist darauf hin, dass bei einer Gabe von Insulinglulisin unmittelbar nach einer Mahlzeit eine Wirksamkeit erreicht wird, die mit der Gabe von Insulinglulisin unmittelbar vor einer Mahlzeit (0 – 15 Minuten) vergleichbar ist oder mit Normalinsulin (30 – 45 Minuten) vor einer Mahlzeit. In der Per-Protokoll-Population wurde in der Gruppe, die mit Insulinglulisin vor der Mahlzeit behandelt wurde, eine signifikant höhere Absenkung des HbA_{1c}-Wertes beobachtet als in jener, die Normalinsulin erhielt.

Die Bewertungen der Zulassungsbehörden sollten in größerem Umfang in die Nutzenbewertung des IQWiG einfließen.
Das gilt auch für die Festlegungen im Rahmen der Disease-Management-Programme.

Insuman Rapid

[Lit. Sanofi-Aventis – FI Insuman Rapid]

- Diabetes mellitus
- 15 – 20 Minuten vor einer Mahlzeit
- SC
- Pharmakologische Eigenschaften

Keine entsprechenden vergleichenden Aussagen enthalten.

In Anlage 7 der 9. RSA-ÄndV vom 18. Februar 2004 zu §§ 28b bis 28g wird unter 1.3.4 Insulinsubstitution festgestellt: „Er (der Diabetiker) ist darüber zu informieren, ob für das jeweilige Insulin-Analoga Daten zur besseren Wirksamkeit und Steuerbarkeit vorliegen. Dies ist bisher nachgewiesen für kurzwirksame Insulinanaloga bei Pumpentherapie (CSII).“ [Lit. 9.RSA-ÄndV]

Als Begründung wird angeführt: „Für kurzwirksame Insulin-Analoga bei Pumpentherapie liegen Daten zu einer mäßigen aber signifikanten Reduktion der HbA_{1c}-Werte im Vergleich zu anderen Insulinen vor.“ [Lit. Colquitt]

In der Begründung zu den Behandlungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche heißt es unter Ziffer 1.7.2 zudem: „...Die postprandiale Verabreichung von Insulin, z.B. kurzwirksame Analoga kann bei Kindern sinnvoll sein. Evidenz für eine Verbesserung des HbA_{1c} -Werts bei Verwendung kurzwirksamer Analoga gegenüber Normalinsulin im Kindesalter liegt nicht vor. Vor allem bei sehr jungen Kindern oder bei Jugendlichen mit besonderen Problemen kann die Durchführung einer intensivierten Insulintherapie mittels kontinuierlicher subkutaner Insulininfusionstherapie Vorteile haben.“ [Lit. Litton / Lit. De Beaufort / Lit. Boland / Lit. Weissberg-Benchell]

Die für die Ausformulierung und Begründung der RSA-ÄndV herangezogenen Studien sind vom IQWiG aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen worden.

Fazit

Patientenrelevante Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 sind auf mehreren Beurteilungsebenen mittels dem jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechenden klinischen Studien von den Arzneimittelherstellern belegt worden. Amtliche Texte enthalten Hinweise auf angemessene wissenschaftliche Entscheidungsgrundlagen.

Im Rahmen von Nutzenbewertungen und Leitlinien anderer Länder wurden sehr viel mehr Studien in die Bewertung einbezogen. Diese sind bisher nur unzureichend von der Systematik des IQWiG erfasst worden. Sowohl hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Insulinpumpentherapie, diabetische Schwangere), der Anwendung (verkürzter Spritz-Ess-Abstand, kürzere Wirkdauer, postprandialer Blutzuckerlauf) als auch im Bereich der Therapiezufriedenheit sind relevante Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga bei insulinpflichtigen Diabetikern nachgewiesen und auch international anerkannt worden.

Die Arbeitsmethodik, insbesondere die willkürliche Wahl der Einschlusskriterien und die einseitige Interpretation des IQWiG führen dazu, dass der reale Zusatznutzen im Vergleich zum Humaninsulin nicht erkannt werden kann. Vordringlich bei der Erarbeitung des Abschlussberichtes ist es, die Ein- und Ausschlusskriterien den international üblichen Standards in der Arzneimittelbewertung anzugleichen. Nur dann wäre den zukünftig geltenden Vorgaben des Sozialgesetzbuches an eine Nutzenbewertung entsprochen.

Literaturverzeichnis

9. RSA-ÄndV (Anlage 7) vom 18. Februar 2004 zu §§ 28b bis 28g, Punkt 1.3.4
Insulinsubstitution

Ahmed ABE, Badgandi M, Home PD. Interval between insulin injection and meal in relation to glycated haemoglobin. *Pract Diab Int* March 2001, Vol. 18 No. 2

Arbeitsentwurf WSG 3. Fassung vom 25.9.2006

Boland EA, Grey M, Oesterle A, Frederickson L, Tamborlane VW. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (11): 1779-1784

) **Bradley C.** Review on the Quality of Life and Treatment Satisfaction. Results/Conclusions. Formulated in the IQWiG Final Assessment Report entitled Rapid Acting Insulin Analogues for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. 2006.

Cochrane 2006. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *The Cochrane Library* 2006, Issue 3

Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous infusion? Results of a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2003, 20: 863-866
CSR. Clinical Study Report Insulin glulisine 3001. Sanofi-Aventis. (vertraulicher Bericht)

De Beaufort CE, Houtzagars CM, Bruining GJ, Aarsen RS, den Boer NC, Grose WF, van Strik R, de Visser JJ. Continuous subcutaneous insulin Infusion (CSU) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diab. Med.* 1989 Dec; 6 (9): 766-771

) **Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torlone E, Brunetti P, Bolli GB.** Use of the Short-acting Insulin Analogue Lispro in Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus: Importance of Appropriate Replacement of Basal Insulin and Time-interval Injection-meal. *Diab Med* 1998, 15: 592-600

EMA. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes Mellitus. CPMP/EWP/1080/00. London. 30.5.2002

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

Gale EA et al. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diabet Med* 2000 17 (3): 209-14

Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized Basal-Bolus Insulin Regimens in Type 1 Diabetes: Insulin Glulisine versus Regular Human Insulin in Combination with Basal Insulin Glargine. *Endocrine Pract*, 11 (1) 11-17

Heller SR et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, cross-over trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(7): 769-775

Hoogma RLP, Schumicki D. Safety of Insulin Glulisine when Given by Continuous Subcutaneous Infusion Using an External Pump in Patients with Type 1 Diabetes. *Horm Metab Res* 2006; 38: 429-433

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996, 17 (1): 1-12

Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2002; 141 (4): 490-495

NICE Clinical Guideline 9/2004

Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Research and Clinical Practice* 43 (1999) 137–142

Rassam AG, Zeise TM, Burge MR, Schade DS. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999, 22 (1): 133-136

Sackett et al. EBM: What it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72

Sanofi-Aventis. Fachinformation Apidra. Stand: September 2005.

Sanofi-Aventis. Fachinformation: Insuman Rapid. Stand: August 2004.

Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefèbvre PJ. Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insuline scheme. *Diabetes & Metabolism* 1999; 25 (2): 157-162

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995, 273 (5): 408-412

Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin Pump Therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-1089

19. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA)

Autoren:

Dr. med. Steffen Wahler
Dr. med. Matthias Binek

Adresse:

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [Auftrag A05-02] mit speziellem Fokus auf im Vorbericht fehlende Originalstudie und projektspezifische Methodik

Einleitung

Am 04.09.2006 wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) der Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ [Auftrag A05/02] veröffentlicht. Jeder Vorbericht des IQWiG ist Teil des Bewertungsprozesses, der erst nach einer öffentlichen Kommentierung in einen Abschlußbericht mündet. Wir begrüßen die Möglichkeit zu diesem Bericht eine Stellungnahme abgeben zu können, die gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Diskussionsrunde hinsichtlich ihrer Relevanz für eine Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen kann.

Seite 1/4

Im Vorbericht fehlende Originalstudie

Wir bedauern, dass der rein methodisch bedingte Ausschluss klinisch relevanter Studien dazu geführt hat, dass die Patientengruppen, die eindeutig von positiven Aspekten einer Therapie mit kurzwirksamen Analoga im Vergleich zu Normal- bzw. Humaninsulin profitieren, nicht identifiziert wurden. Es ist nicht überraschend, dass dem IQWiG in der Zusammenfassung überzeugende Belege dafür fehlen, dass ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung kurzwirksamen Humaninsulins, nicht aber bei der Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga erforderlich ist.

Zusätzlich wurde der Aspekt der postprandialen Blutzuckerwerte in der Analyse bzw. im Diskussionsteil des Vorberichts als umstritten beschrieben. Eine Differenzierung zwischen postprandialer Hyper- oder Hypoglykämie wurde nicht berücksichtigt. Die postprandialen Blutzuckerwerte spielen jedoch im Alltag eine wesentliche Rolle. So können sich die Patienten durch das Vermeiden eines Spritz-Ess-Abstands sowie erzwungenen Zwischenmahlzeiten mehr Flexibilität erlauben. Ebenso wird durch den Wegfall einer unnötigen

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

Hauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Wirkungsverlängerung eine bessere Vorhersehbarkeit bei körperlicher Aktivität erreicht.

Um diesen Kriterien zumindest im Rahmen einer wissenschaftlichen Diskussion eine breitere Bewertungsbasis zu erlauben, möchten wir Sie in unserer Stellungnahme insbesondere auf die Studie von Heinemann aus dem Jahr 1996 hinweisen [L. Heinemann, T. Heise, L. C. Wahl, M. E. Trautmann, J. Ampudia, A. A. Starke, and M. Berger. Prandial glycaemia after a carbohydraterich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] human insulin. Diabet. Med. 13 (7):625629, 1996].

Seite 2/4

In dieser Studie mit Diabetes Typ I Patienten konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung des kurzwirksamen Insulinanaloga Lispro im Vergleich zu Normal- bzw. Humaninsulin signifikant niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte erreicht werden können. Die Autoren weisen darauf hin, dass aufgrund der langsameren Absorption des Normal- bzw. Humaninsulin bei diesem ein Spritzabstand von 30 min nötig wäre, um vergleichbare Blutzuckerwerte zu erreichen. Gleichzeitig geben Sie zu bedenken, dass es kontraindiziert ist Patienten mehr als 10 bis 15 min vor der Mahlzeit das Normal- bzw. Humaninsulin zu injizieren. Dies wäre sonst bei präprandial normoglykämien Patienten mit der Gefahr der Hypoglykämie assoziiert.

Die Schlussfolgerungen der Verfasser weisen darauf hin, dass unter diesen Umständen eine Therapie mit Normal- bzw. Humaninsulin als nicht praktikabel, unethisch und gegen die übliche klinische Praxis zu betrachten sei. Insgesamt erlauben die Eigenschaften der kurzwirksamen Insulinanaloga bzw. Insulin Lispro im Vergleich zum Normal- bzw. Humaninsulin eine Änderung der biologischen Wirkung und damit möglicherweise eine Erleichterung der Anwendung. Mit den kurzwirkenden Insulinanaloga bzw. mit Insulin Lispro gelingt die Imitation der physiologischen Insulinsekretion besser und das Problem des prandialen Insulinersatzes wird für die Patienten einfacher.

Dies wird nach unserer Auffassung in der abschließenden Diskussion der Vorberichts nicht ausreichend gewürdigt und sollte im Anhörungsverfahren geklärt werden.



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Projektspezifische Methodik

Nach Durchsicht des Vorberichtes stellen wir fest, dass das IQWiG zwar eine ausführliche Analyse der vorliegenden Studien vorgenommen hat, jedoch hat die vom IQWiG angewandte und bereits kritisierte Methode leider dazu geführt, dass zahlreiche klinisch relevante Publikationen nicht bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

-) Das IQWiG akzeptiert für die Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga ausschließlich Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (*randomized controlled trials* - RCTs). Dieses methodische Vorgehen wird dem eigentlichen Ziel, den Patientennutzen zu erfassen und zu bewerten, nicht gerecht und ist international unüblich. Durch die engen methodischen Vorgaben des Instituts wird die Nutzenbewertung zu einer Zweitprüfung der Wirksamkeit von Medikamenten in klinischen Settings verkürzt („efficacy“). Die Prüfung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit sind Gegenstand der Arzneimittelzulassung. Aus den für den Zulassungsprozess relevanten Studien lassen sich jedoch oft keine Nutzenbewertungen ableiten, so dass das Ziel, die „Effectiveness“ eines Arzneimittels zu messen, die über eine bereits dokumentierte „Efficacy“ hinausgeht, kaum erreicht werden kann. Die praktischen Anwendungserfahrungen der Ärzte und Patienten mit Medikamenten können im Rahmen von RCTs, also kontrollierter experimenteller Studiendesigns, nicht abgebildet werden. Der Behandlungsalltag beinhaltet genau jene methodischen „Störgrößen“, die in RCTs konzeptionell ausgeschlossen werden. Deshalb ist es unabdingbar, neben RCTs weitere Studienformen bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die die Wirksamkeit einer Therapie in der Versorgungsrealität belegen („effectiveness“) und die in den letzten zehn Jahren gewonnene Erfahrung von Patienten und Ärzten mit kurzwirksamen Insulinanaloga wissenschaftlich zu würdigen.

Seite 3/4

Für die Bewertung des Nutzens einer Langzeitbehandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga werden vom IQWiG die Studiencharakteristika auf mehrjährige Studien und auch kürzere Studien, sofern die Blutzucker senkende Wirkung über mehrere Monate hinreichend sicher beurteilt werden kann, limitiert. Die Vorgabe, nur Studien mit einer minimalen Laufzeit von 24 Wochen einzuschließen, ist vom Institut freigesetzt und kein internationaler Standard in der Nutzenbewertung.



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Der Hinweis des IQWiG auf die Konformität zu den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) zu Studien von mindestens 6-12 Monaten zeigt, dass offensichtlich bereits im Vorfeld des Vorberichts ein Fokus auf zulassungsrelevante Kriterien gelegt wurde, die jedoch aus unserer Sicht nur einen Teil einer adäquaten Nutzenbewertung darstellen können.

02. Oktober 2006

Seite 4/4

B. STELLUNGNAHMEN VON EINZELPERSONEN

20. Sandra Bieniek

Adresse:

Aschmannstr. 36
71665 Vaihingen Enz

Stellungnahme: Bieniek – Seite 1 von 1

Vaihingen Enz, den 27.9.2006

**Stellungnahme im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht "kurzwirksame Analoginsuline"
Auftrag A05/02**

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. **Anmerkungen zur Projektspezifischen Methodik**

Als 23 jährige Typ 1 Diabetikerin kann ich die Stellungnahme des IQWiG nicht verstehen, wonach eine Erstattung dieser für mich lebenswichtigen Präparate in Deutschland in Frage gestellt wird. Das Argument, dass keine auswertbare Datengrundlage zur Nutzenbewertung vorliegen soll, ist für mich als Betroffene nicht nachvollziehbar. Wir Betroffene wurden bei dieser Entscheidung weder einbezogen noch gehört. In anderen Ländern (z.B. in England) werden bei der Bewertung von Therapien auch Patientenvertreter frühzeitig in den Prozess mit eingeschlossen.

Ich selbst, seit 10 Jahren Diabetiker, verwende seit etwa sieben Jahren ein kurzwirksames Analoginsulin, ergänzend zur konventionellen Insulintherapie. Mit dieser Behandlungsmethode habe ich seither gute Blutzuckerwerte und einen hervorragenden HbA_{1c} (durchschnittlicher Langzeitwert). Das schnell wirksame Analoginsulin erlaubt mir rasch und adäquat auf eventuell auftretende Blutzuckerspitzen zu reagieren. Neben einer gesteigerten Lebensqualität durch verringerte Spritz-Ess-Abstände und kurzfristige Wirkdauer trägt es somit vor allem deutlich zur Vermeidung längerer erhöhter Blutzuckerwerte und damit zur Vermeidung von gefürchteten Spätfolgen bei.

Ein Verzicht auf kurzwirksame Analoga würde daher eine Einschränkung meiner Behandlungsmöglichkeit darstellen. Daher vordere ich eine gründliche Überprüfung der Stellungnahme unter Einbeziehung von Vertretern der Betroffenen und internationalen Spezialisten, die nach meinen Informationen zu ganz anderen Schlussfolgerungen hinsichtlich des Nutzens dieser Präparate für uns Betroffene kommen als der benannte Vorbericht. Zum Beispiel zeigen laut einer 2003 von A.Hartemann-Heurtier und Mitarbeiter veröffentlichten Studie mit dem Titel „Functional intensified insulin therapy with short-acting insulin analog: effects on HbA_{1c} and frequency of severe hypoglycemia„ (siehe Anhang) mit Insulinanaloga behandelte Patienten 12 Monate nach Beginn der Therapie einen deutlich verbesserten HbA_{1c} (um 0,7%). Ausserdem sinkt die Gefahr einer schweren Unterzuckerung auf 75% des vorherigen Wertes und die Insulindosis des Basalinsulins konnte durchschnittlich auch bedeutend gesenkt werden. Diese, und noch viele weitere veröffentlichte Studien, zeigen ein ganz anderes Kosten-Nutzen Verhältnis als der umstrittene Vorbericht.

S. Bieniek

21. Prof. Dr. med. Ernst Chantelau

Adresse:

Universität Düsseldorf
MNR- Klinik
Postfach 101007
40001 Düsseldorf

Stellungnahme: Chantelau – Seite 1 von 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur Ihrem Vorbericht Insulinanaloga bei Typ-1 Diabetes mellitus möchte ich zwei Anmerkungen machen.

1) Betreffend Studien bei Insulinpumpen-Therapie: auf S. 28 des Vorberichts heißt es richtigerweise: "relevante Studien zur Insulinpumpentherapie wurden nicht identifiziert", während auf S.103 immerhin der Studie von Zinman et al. (Referenz 70) eine gewisse Relevanz attestiert zu werden scheint. Zu dieser Studie muss allerdings kritisch angemerkt werden, das 16 der insgesamt 30 Patienten zum Zweck der Studie 3 Monate vor Randomisierung von der Behandlung mit Insulininjektionen (7 Patienten mit Pen, 9 Patienten mit Spritze) auf die Behandlung mit Insulinpumpe umgestellt wurden. Der Wechsel von Injektions- auf Pumpentherapie dürfte den erheblichen Studieneffekt erklären (mit beiden Insulinpräparaten nahm die Zahl der Hypoglykämien im Studienverlauf ab, was nach Wechsel von Insulininjektionen auf Insulin-Pumpentherapie zu beobachten ist (siehe Chantelau et al., Patient Educ Counsel. 1997;30:167-173)).

Es wird nicht angegeben, wie sich die Insulinpumpen-erfahrenen und – unerfahrenen Patienten auf die Gruppen Humaninsulin/Lispro zu Studienbeginn randomisiert verteilen; das Randomisierungsverfahren wird nicht angegeben. 3 Monate nach Randomisierung wurde -- ohne Auswasch-Phase -- das Präparat gewechselt. Weder wurden Power-Kalkulationen, noch eine Stellungnahme des Ethikkomitees mitgeteilt, noch wurde erwähnt, wie viele Zentren an der Studie beteiligt waren.

Die Anforderungen an eine Cross-over Studie sehen u.a. Auswaschperioden vor. Überdies sind Cross-over Studien bekanntermaßen nachteilig „wenn die Wirkung nicht sofort, sondern verzögert nachweisbar wird“, und wenn „durch Wechselwirkungen zwischen den Behandlungen (sog. Interaktionseffekte) ..kausale Schlussfolgerungen...nicht gezogen werden(können)“(J.A.Schwarz: Leitfaden klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Edition Cantor Verlag Aulendorf 2000, S.209-210)- beides war der Fall in der Studie von Zinman et al.(Ref.70).

2) Betreffend Pharmakovigilanz: Ich möchte auf eine Untersuchung aufmerksam machen, die der Rubrik „Pharmakovigilanz“ zu zuordnen wäre. Die DPV-Wiss Gruppe von Herrn Prof. Holl (Ulm) hat mittels ihres (von der Firma NovoNordisk unterstützen, alle diabetologisch arbeitenden Kinderkliniken einschließenden) DPV Datenerfassungsprogramms die Verbreitung von Insulinanaloga in der Pädiatrie in Deutschland und Österreich während der vergangenen 10 Jahre zu eruieren. Danach waren es 2004 mehr als 50% der Kinder, die Insulinanaloga erhielten, während 1995 kein Kind Insulinanaloga erhalten hatte(Rami et al. (Abstract), Pediatric Diabetes 2005;6/Suppl.3: 44). Dieselbe Autorengruppe hat – ebenfalls mittels DPV-Programm- die Häufigkeit schwerer Unterzuckerungen bei Kindern mit Diabetes mellitus beschrieben- es war keine Änderung der Häufigkeit im vergangenen Jahrzehnt festzustellen (Wagner et al., Eur J Pediatr 2005;164:73-79). Im Januar 2006 hatte sich Herr Prof. Holl auf Anfrage bereit erklärt, mittels DPV-Programm der Frage nachzugehen, ob es Unterschiede gäbe in der Häufigkeit schwerer Unterzuckerungen bezüglich der Anwendung von Insulinanaloga bzw. Insulin bei Kindern. Eine telefonische Anfrage bei der Ko-Autorin Frau Dr. Wagner (Kinderklinik der Universität Lübeck) ergab, dass keine diesbezüglichen Unterschiede gefunden wurden. Die Publikation dieses Befundes steht immer noch aus, kann aber, nach Auskunft von Prof. Holl vom 7.8.2006, in Bälde erwartet werden.

Düsseldorf 24.9.2006 Prof.Dr.med.E.Chantelau

22. Franz Eckl

Adresse:

Bichler Str. 4b
82377 Penzberg

Stellungnahme: Eckl – Seite 1 von 3

Stellungnahme zum Vorbericht A05/02, Kurzwirksame Insulinanaloga bei
Typ 1 Diabetes mellitus

Inhalt

I. VORBEMERKUNG	2
II. IM VORBERICHT FEHLENDE ORIGINALSTUDIEN	2
III. ANMERKUNGEN ZU BEWERTUNGEN VON ORIGINALSTUDIEN IM VORBERICHT 2	
Abschnitt 5.1.1, Ergebnis der Literaturrecherche	2
Abschnitt 5.3.3, Hyperglykämie	2
IV. ANMERKUNGEN ZUR PROJEKTSPEZIFISCHEN METHODIK	2
Abschnitt 1, Hintergrund, Nutzen-Schaden-Abwägung	2
Abschnitt 2, Ziele der Untersuchung	2
Abschnitt 3, Projektablauf	2
Abschnitt 4.4, Informationssynthese und -analyse	3
Abschnitt 5.3, Ergebnisse zu den Therapiezielen, alle Unterabschnitte	3
Abschnitt 7, Fazit	3

Stellungnahme: Eckl – Seite 2 von 3

Stellungnahme zum Vorbericht A05/02, Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus

I. Vorbemerkung

Gliederung und Inhalt entsprechen den Vorgaben des Leitfadens, darüber hinaus gehende Anmerkungen sind in Gliederungspunkt V zu finden.

II. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Solche sind nicht bekannt.

III. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Abschnitt 5.1.1, Ergebnis der Literaturrecherche

Im dritten Absatz wird schlüssig dargelegt, dass zehn Publikationen als relevant in den Bericht einfließen. Im folgenden werden dann aber nur noch neun Publikationen betrachtet. Dies stellt nach den im Bericht selbst angewendeten Bewertungsrichtlinien einen groben Qualitätsmangel dar. Vor einer endgültigen Berichtsfassung ist die fehlende Publikation in die Bewertung einzubeziehen.

Abschnitt 5.3.3, Hyperglykämie

Ein Vergleich zwischen Insulin und Glulisin wurde in der Studie 3001 nicht angestellt. Der Absatz 4 muss daher entfernt werden.

IV. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Abschnitt 1, Hintergrund, Nutzen-Schaden-Abwägung

Die Wirkungsweise von Analoginsulinen unterscheidet sich nicht grundsätzlich von Humaninsulin (Senkung des Blutzuckerspiegels). Da bei insulinpflichtigen Diabetikern als bekannt vorausgesetzt werden kann, dass unsachgemäße Anwendung von Insulin zu Hypoglykämien führt, ist diese Angabe obsolet. Voraussetzung für die Arzneimittelzulassung der betrachteten Analoginsuline waren unter anderem erfolgreich durchlaufene Testreihen. Risikobetrachtungen gehören gemäß Abschnitt 2 nicht zu den Zielen der Untersuchung. Alle entsprechenden Hinweise sind daher zu tilgen.

Abschnitt 2, Ziele der Untersuchung

Der Abschnitt enthält sowohl Ziele, als auch eine Beschreibung angewendeter Bewertungsverfahren. Letztere gehört inhaltlich zum Abschnitt 4 und kann zu Fehlinterpretationen führen. Sie muss daher aus Abschnitt 2 entfernt und an geeigneter Stelle eingefügt werden.

Abschnitt 3, Projektablauf

Diesem Abschnitt ist zu entnehmen, dass ein Auftrag durch den G-BA erfolgte. Weiterhin wird auf eine Auftragskonkretisierung (2.2.2005) hingewiesen. Weder wurde der Auftrag näher beschrieben, noch wurde er in den Quellennachweis aufgenommen. Der Bericht erfüllt aus diesem Grund die Anforderungen an eine notwendige Transparenz, welche Grundlage für eine qualifizierte Stellungnahme ist, nicht. Abschnitt 2 kann nicht als Auftrag verstanden werden, da dies nicht aus dem Inhalt hervorgeht. Der Bericht muss daher um den Abschnitt „Projektauftrag“ ergänzt werden.

Stellungnahme: Eckl – Seite 3 von 3

Stellungnahme zum Vorbericht A05/02, Kurzwirksame Insulinanaloga bei
Typ 1 Diabetes mellitus

Abschnitt 4.4, Informationssynthese und –analyse

In Abschnitt 4.4.3, Subgruppenanalyse, wird angegeben, dass eine solche für spezielle Patientengruppen gemäß Auftrag vorgesehen war (Spiegelpunkt 6). Diese Angabe steht im Widerspruch zu Abschnitt 4.5.1, Änderungen während der Erstellung des Vorberichts, Spiegelpunkt 2. Eine inhaltliche Überarbeitung der Abschnitte ist daher notwendig.

Abschnitt 5.3, Ergebnisse zu den Therapiezielen, alle Unterabschnitte

Da die meisten der Quellen im Bericht als unzureichend oder nicht relevant eingestuft werden (eine Aufzählung kann aufgrund der vorgegebenen Frist nicht erfolgeneine recht übersichtliche Zusammenfassung findet sich aber in Abschnitt 5.5), können sie für eine Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Für diese also nur ein verschwindend geringer Anteil herangezogen werden. Daraus muss zwingend geschlossen werden, dass der Projektauftrag, wenn man ihn grob an den Zielen (Abschnitt 2) orientiert, nicht erfüllt werden konnte. Verdeutlicht wird dies dadurch, dass ein wesentlicher Umgebungsbereich, nämlich Insulinpumpen gar nicht betrachtet werden konnten.

Abschnitt 7, Fazit

Aufgrund aller obengenannten Fakten ist es notwendig, dem Abschnitt einen erklärenden Absatz mit folgendem Inhalt anzufügen:
Wegen einer unzureichenden Anzahl relevanter Studienergebnisse konnte der Auftrag, den Nutzen von Analoginsulinen zu beurteilen, insgesamt nicht erfüllt werden.

Penzberg, den 18.9.2006



Eckl Franz

23. Prof. Dr. med. Andreas Fritsche

Weitere Autoren:

Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz

Adresse:

Universität Tübingen

Medizinische Klinik

Obere Müller Str. 10

72076 Tübingen

Stellungnahme zu Vorbericht

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ1

Vorbemerkung:

Diese Stellungnahme konzentriert sich vor allem auf die reduzierte Zahl von Hypoglykämien unter kurzwirksamen Insulinanaloga versus kurzwirksamem Humaninsulin bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ1. Hier fehlen sowohl Originalstudien im Vorbericht, ebenso werden Originalstudien im Vorbericht falsch bewertet.

Zum Thema Hypoglykämie sind folgende Vorbemerkungen nötig:

- Die Zahl der Hypoglykämien unter einer bestimmten Therapie sind ein Hauptfaktor für die Lebensqualität und Lebenserwartung von Typ 1 Diabetespatienten. (1)
- Bereits eine einzige schwere Hypoglykämie kann zum Tode führen (1)
- Ein Haupt-Risikofaktor für schwere Hypoglykämien ist die Häufigkeit von leichten Hypoglykämien (2). Je weniger leichte Hypoglykämien, desto besser die Hypoglykämiewahrnehmung, desto höher die Wahrscheinlichkeit, eine Hypoglykämie rechtzeitig zu bemerken und Gegenmaßnahmen durchführen zu können. Häufige leichte Hypo-glykämien dagegen sind ein Risikofaktor für Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und schwere Hypoglykämien (3).

1.) Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Eine Studie, die zeigt, dass eine Therapie mit kurzwirksamen Analoginsulinen die Hypoglykämiehäufigkeit vermindert und die gegenregulatorische Hormonantwort verbessert (4), wurde wegen Ausschlusskriterium E4 nicht einbezogen.

-) Ausschlusskriterium E4 besagt:

Optionen für eine Kombination mit anderen Blutzucker senkenden Behandlungen:

1. *in beiden Gruppen keine zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung*
2. *in beiden Gruppen vergleichbare und in Deutschland verfügbare und ggf. zugelassene Blutzucker senkende Behandlung*

In der 1 Jahres-Studie von Lalli et al (4) wurde eine intensivierte Insulintherapie nach dem Basal-Bolus-Prinzip mit kurzwirkendem Humaninsulin als Bolusinsulin und NPH-Insulin als Basalinsulin verglichen mit einer Therapie mit dem kurzwirkenden Insulinanalog Lispro als Bolusinsulin und NPH-Insulin als Basalinsulin.

Somit ist in beiden Studienarmen die Ko-Medikation gleich, nämlich NPH-Basalinsulin. Allerdings wurde in dieser Studie versucht, das Basalinsulin optimal dem jeweiligen Bolusinsulin anzupassen. Das durch die verzögerte Wirkkinetik des „kurzwirksamen“ Humaninsulins ein Teil

Stellungnahme: Fritsche – Seite 2 von 6

des basalen Insulinbedarfs mit dem Bolus-Humaninsulin substituiert wird, ist es folgerichtig, dass im Kontrollarm der Studie weniger NPH-Insulin gebraucht wurde (12.9 ± 0.7 Einheiten pro Tag) als im Studienarm mit Lisproinsulin (17 ± 1.0 Einheiten pro Tag). Dementsprechend wurde mehr kurzwirksames Humaninsulin gebraucht (19.2 ± 1.1 Einheiten pro Tag) gegenüber weniger Lispro-Insulin (13.8 ± 1.2 Einheiten pro Tag).

Entscheidend für die Vergleichbarkeit der Studienarme ist, dass die Gesamtinsulindosis in beiden Armen gleich war (32.5 ± 1.8 vs 32.0 ± 2.0 Einheiten pro Tag).

Ergebnis Glykämie:

Im Mittel war der HbA_{1c}-Wert über ein Jahr niedriger in der Lispro-Gruppe (6.34 ± 0.10) als in der Humaninsulin-Gruppe (6.71 ± 0.11 , $p < 0.05$, siehe Abbildung 1).

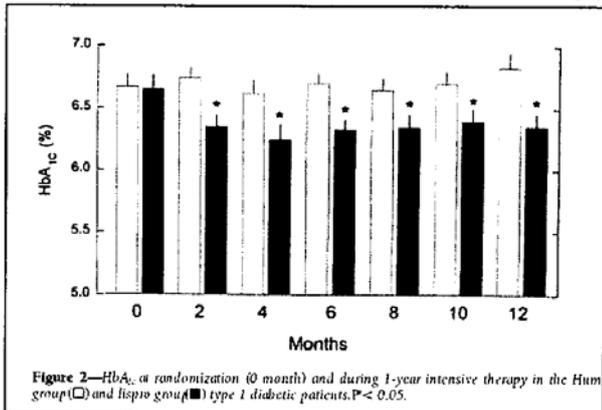


Abbildung 1

Figure 2—HbA_{1c} at randomization (0 month) and during 1-year intensive therapy in the Hum group (□) and lispro group (■) type 1 diabetic patients. $P < 0.05$.

Ergebnis Hypoglykämie:

Während der Studie kamen keine schweren Hypoglykämien vor. Die leichten Hypoglykämien waren unter Lispro weniger häufig. (siehe Tabelle 1)

	Hum-R group	Lispro group
Total episodes of hypoglycemia (blood glucose ≤ 3.8 mmol/l)	11.5 ± 1.2	$7.4 \pm 0.5^*$
Intervals of blood glucose (mmol/l)		
3.8–3.3	4.2 ± 0.5	$3.8 \pm 0.3^*$
3.2–2.7	3.3 ± 0.4	$2.3 \pm 0.2^*$
2.6–2.2	2.8 ± 0.3	$1.1 \pm 0.12^*$
<2.2	1.2 ± 0.07	$0.2 \pm 0.02^*$

Data are means \pm SD. Data from blood glucose monitoring. * $P < 0.05$ vs. Hum-R group.

Tabelle 1:

Stellungnahme: Fritsche – Seite 3 von 6

In einer Untergruppe von 14 Patienten der Humaninsulingruppe und 14 Patienten der Lisproinsulingruppe wurde zu Beginn und am Ende der Studie ein hypoglykämischer Stufenclamp zur Ermittlung der hormonellen Gegenregulation und der Symptomwahrnehmung durchgeführt.

Ergebnis hormonelle Gegenregulation und Symptomwahrnehmung:

Hier zeigt sich, dass die Patienten der Lispro-Gruppe eine stärkere Adrenalinausschüttung während der Hypoglykämie hatten und sowohl mehr neuroglykopenische als auch autonome Symptome der Hypoglykämie zeigten (siehe Abbildung2).

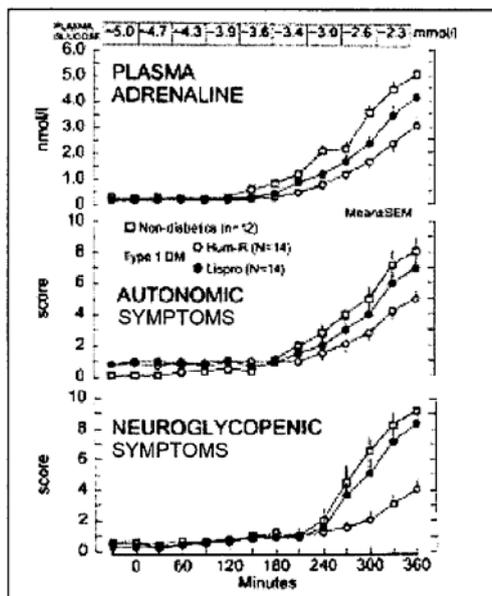


Abbildung 2

Responses of plasma adrenaline and autonomic and neuroglycopenic symptoms to hypoglycemia in 12 nondiabetic volunteers and 28 type 1 diabetic patients (14 each from the Hum-R and lispro groups) after 1 year of treatment.

Interpretation:

Diese Studie zeigt, dass mit einer an die jeweilige Insulinsorte angepasste Basalinsulinsubstitution sowohl ein besserer HbA1c-Wert als auch eine geringere Hypoglykämierate erreicht werden kann (siehe Abbildung). Die Patienten mit Insulin Lispro hatten zudem eine stärkere hormonelle Gegenregulation während einer experimentellen Hypoglykämie und somit eine stärkere Symptomwahrnehmung. Dies schützt diese Patienten besser vor schweren Hypoglykämien und dem damit verbundenen Todesrisiko.

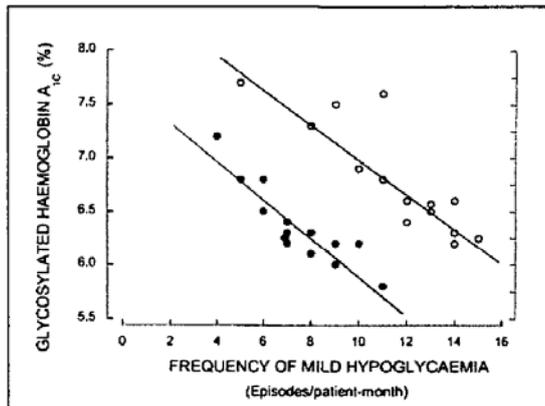


Abbildung 3

Correlation between the frequency of hypoglycemia over the last 2 months of the study and HbA_{1c} values. O, Hum-R group ($y = 8.55 - 0.15x$; $r = 0.85$); ●, lispro group ($y = 7.68 - 0.18x$; $r = 0.92$).

Zusammenfassung:

Am Beispiel dieser Studie zeigt sich, dass im Vorbericht des IQWiG nicht alle relevanten Studien aufgeführt sind. Alleine die Studie von Lalli ergibt eine andere Bewertung wie die vom Vorbericht vorgenommene (Seite 99-102).

2.) Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

2.1

Die Studie GVAD (5) wird als nicht relevant und mangelhaft disqualifiziert. Hier zeigt sich in einer randomisierten Cross-Over-Studie, dass 33 Patienten in 6 Monaten insgesamt 55 Episoden mit schweren Hypoglykämien mit kurzwirksamen Analoginsulinen und 84 Episoden mit kurzwirksamen Humaninsulin. Der Unterschied ist knapp nicht statistisch signifikant. Allerdings beinhaltet jede einzelne schwere Hypoglykämie eine direkte Todesgefahr. Somit erscheinen auch die weiteren Kritikpunkte an dieser Studie durch das IQWiG („keine adäquaten Instrumente einer Verzerrungsminimierung“ (Seite 99)) als in der Bedeutung übertrieben und fehlplaziert.

Auf Seite 68 und 69 des Vorberichts werden die Unterschiede in den schweren nächtlichen Hypoglykämien auf unterschiedliche Zeitangaben reduziert.

„Die in Ferguson 2001 zwischen 0:00 Uhr und 8:00 Uhr berichteten schwerwiegenden Hypoglykämien wiesen einen auffälligen numerischen Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro auf. Dieser numerische Unterschied verringerte sich allerdings je nach betrachtetem Zeitraum. So relativierte sich laut Studienbericht die erhöhte Rate der schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien (zwischen 0:00 Uhr und 6:00 Uhr auftretend) in der Humaninsulin-Gruppe auf Grund einer numerisch erhöhten Rate für die morgendlichen schwerwiegenden Hypoglykämien (zwischen 6:00 Uhr und 12:00 Uhr) in der Lispro-Gruppe (0,5±1,12 Ereignisse/Patient/Beobachtungsdauer unter

Insulin Lispro vs. 0,2±0,70 Ereignisse/Patient/Beobachtungsdauer unter Humaninsulin).

Weder in Ferguson 2001 noch in den als Zusatzinformation von der Firma Lilly zugesandten Unterlagen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant."

Diese ganzen Ausführungen ändern jedoch nichts daran, dass nur 25 Episoden mit schweren Hypoglykämien mit kurzwirksamen Analoginsulinen und 47 Episoden mit kurzwirksamem Humaninsulin auftraten. Jede einzelne schwere Hypoglykämie kann tödlich enden. Jede einzelne vermiedene schwere Hypoglykämie zählt für den Patienten. Vor diesem Hintergrund erscheint oben aufgeführte "Zeitraum-Argumentation" geradezu pervers.

2.2

In der Diskussion wird über mehrere Absätze (Seite 101, 102) über Kurzzeitstudien (Dauer 1 Tag bis 2 Monate) referiert, die keinen Vorteil für Lispro ergeben. In der für die Bewertung zugrunde liegenden Methodik wird jedoch Wert darauf gelegt, dass in die Bewertung nur Studien von 6 Monaten Dauer einbezogen werden sollen (Einschlusskriterium E8). Hier entsteht der Anschein der Voreingenommenheit.

Fazit:

Es ergibt sich als Fazit, dass kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetespatienten den kurzwirksamen Humaninsulinen überlegen sind, insbesondere was die Vermeidung von Hypoglykämien angeht.

Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz

Prof. Dr. med. Andreas Fritsche

Stellungnahme: Fritsche – Seite 6 von 6

Literatur:

- (1) 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.
- (2) Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M.
Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes.
Ann Intern Med. 2001 May 1;134(9 Pt 1):729-36.
- (3) Mookerjee 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.
- (4) Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, Cartechini MG, Bartocci L, Brunetti P, Bolli GB. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime.
Diabetes Care. 1999 Mar;22(3):468-77.
- (5) Ferguson SC, Strachan MW, Janes JM, Frier BM.
Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin.
Diabetes Metab Res Rev. 2001 Jul-Aug;17(4):285-91.

24. Prof. Dr. med. MBA Kinga Howorka

Adresse:

Medizinische Universität Wien
Zentrum für Biomedizinische Technik & Physik
AKH 4L
Währinger Gtl 18-20
1090 Wien

Stellungnahme: Howorka – Seite 1 von 3

C:\Dokumente und Einstellungen\potthast.IQWIG\Lokale Einstellungen\Temporary Internet Files\OLKB\Written response to IQWIG prereport on short acting insulin analogs HOWORKA WIEN 26Sep06.doc

Written Position Response to Preliminary Report of IQWIG on Short Acting Insulin Analogs for Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus as Released by IQWIG in August 2006.

Author: Professor Kinga Howorka, Medical University Vienna
Date: September 26, 2006

Text body:

Dear Sirs,

We found our work by

Howorka, Pumplra, Schlusche, Wagner-Nosiska and Bradley: "Dealing with ceiling baseline treatment satisfaction level in patients with diabetes under flexible, functional insulin treatment: Assessment of improvements in treatment satisfaction with a new insulin analogue" as published in Quality of Life Research, 9: 915-930, 2000,

cited in the above mentioned report as "not suitable" for the use in preliminary assessment of advantages of short-acting insulin analogs in the treatment of type 1 diabetes.

(1) RCT classified as "not randomized" study.

According to the statement in the pre-report, "Anhang B", the work was counted to those considered in full text and rejected afterwards due to apparent missing randomization ("criterion E7 not fulfilled").

This is not correct. Our investigator-initiated study was designed to investigate potential advantages of insulin lispro for instant correction of hyperglycemia and for prandial delivery under flexible insulin treatment in type 1 diabetes in a randomized, cross-over study. The word "randomized" in context of study design has been used **8-times** throughout the whole manuscript -- even in the key words, p. 915, and in Fig. 1 describing the scheme of study design -- which suggests a some how selective reading of the paper by the reviewer(s) of IQWIG.

The procedure of randomization as used in the study was based on numbers and randomly generated group inclusion by an automated phone system. In the case of the above mentioned study it is a typical example of RCT with cross over design, a design which is fully appropriate in an investigation focusing on patient treatment satisfaction.

C:\Dokumente und Einstellungen\potthast.IQWIG\Lokale Einstellungen\Temporary Internet Files\OLKB\Written response to IQWIG prereport on short acting insulin analogs HOWORKA WIEN 26Sep06.doc

(2) Fulfilling other Criteria for RCT s: Study duration for cross over studies

In this context we hope that our paper will not be simply re-classified now as RCT but now "not fulfilling criterion E8, i.e. because of study duration below 24 weeks". Our study included took altogether much more than 24 weeks (initial feasibility phase 8 weeks, then both arms of 2+11weeks each twice for initial supervised algorithm adaptation with patient driven consecutive test period). As mentioned in a recent EMEA reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life measures in the evaluation of the medicinal products, the cross-over studies "in chronic stable conditions", trials of 3-6 months duration are explicitly considered suitable for the purpose of description of potential advantages of particular products (cited source attached, last paragraphs).

The main strength of a cross-over design is the fact that a patient is his/her own control. For this reason, the variability between patients is deleted and replaced by within-patient variability which is less important. This design provides optimal setting for the comparison of two treatments options. Consecutively, with the same power, only a half of patients is needed if compared to a parallel-group design. In particular, cross-over design is very suitable for assessment of treatment satisfaction and/or other Quality of Life measures, having each patient experiencing both treatment options. The worsening of satisfaction after coming back to regular insulin was therefore very illustrative. This phenomenon was additionally demonstrated with the specific questionnaire formats ("Status" and "Change" of DTSQ extended version for FIT).

In accordance to the recent specified EMEA requirements (cited source attached) our instrument ("Status" and "Change" of DTSQ extended version for FIT) for investigation of treatment satisfaction in the context of this study, and more specifically for assessment of perceived advantages of short acting insulin preparations for prandial (meal-related) and correctional purposes, had first to be developed and psychometrically evaluated independently from the cross over study.

(3) Project related methodology

This is one of the main points which should be addressed: apparently, around 40 papers were excluded as "not relevant" after the initial criteria have been re-defined. The whole procedure induces a feeling, that a secondary change of criteria has been done on a later stage during the bibliographic studies may be to assure a "quasi-appropriate" selection of material, may be to predefined, some how very economically centered purposes. Our paper could thus even serve therefore to illustrate how useless a properly conducted

Stellungnahme: Howorka – Seite 3 von 3

C:\Dokumente und Einstellungen\potthast.IQWIG\Lokale Einstellungen\Temporary Internet Files\OLKB\Written response to IQWIG prereport on short acting insulin analogs HOWORKA WIEN 26Sep06.doc

study may become if the definition of evidence based medicine will be distorted or "adapted" to the predefined goal.

According to the usual standards of evidence based medicine and to the mentioned recent paper of EMEA, our study was appropriately designed to investigate the suitability of both short-acting insulin preparations for the functional insulin treatment of type 1 diabetes allowing separate dosing of insulin for basal, prandial and/or correctional purposes with the goal of near-normoglycaemia and life style flexibility. An option of an instant control was shown to be perceived as a much better control. Important for economic considerations: An HbA1c lowering of .2% (as shown by our study for the insulin analog option) is comparable to that achievable with CSII, but here with much lower costs.

25. Dipl.-Ing. Joachim Jäger

Weitere Autoren:

Michaela Jäger

Adresse:

Großer Kühruhweg 20

69488 Birkenau

Michaela & Joachim Jäger
Gr. Kührweg 20
69488 Birkenau

Stellungnahme zum Vorbericht

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

In Ihrem Vorbericht werden lediglich 9 von insgesamt 1293 Publikationen berücksichtigt. Dies steht im Gegensatz zu jeglicher wissenschaftlicher Arbeit, wonach alle verfügbaren Publikationen berücksichtigt werden sollten; insbesondere bei der CE und FDA Zulassung von Medizinprodukten (Guter Kenntnisstand da Entwicklungsingenieur für Medizinprodukte). Ich gehe davon aus, dass die Zulassungsvoraussetzungen für Pharmazeutika ähnlich, wenn nicht sogar schärfer sind. Die Reduktion auf lediglich 9 Publikationen ist auf die m.E. nicht zu rechtfertigten Ein und Ausschlusskriterien zurückzuführen.

Einschlusskriterium E4 (keine zusätzlichen Blutzuckersenkenden Behandlung)
Ziel einer Insulintherapie muss es immer sein dem Patienten eine best mögliche Einstellung der Blutzuckerwerte zu ermöglichen. Hierzu werden alle Möglichkeiten ausgeschöpft um das Therapieziel zu erreichen. Alles andere wäre im Hinblick auf die möglichen Spätkomplikationen nicht vertretbar. Somit ist das Einschlusskriterium E4 nicht ethisch vertretbar.

Einschlusskriterium E8 (Behandlungsdauer >24 Wochen)
Es ist davon auszugehen, dass viele Studien zu der Wirkung von Insulinanaloga existieren. Ziel einer Behandlung muss es immer sein eine optimale Einstellung des Patienten zu erreichen um somit Spätfolgen mit allen Komplikationen zu vermeiden. Dies ist in einem m.E. in einer Langzeitstudie mit unflexiblen Therapiemöglichkeiten nicht möglich. Wenn man nun die Therapiemöglichkeit flexibilisiert kollidiert dies mit eindeutigen Studienergebnissen.

Einschlusskriterium E9 (Randomisierte, kontrollierte Studie, verblindet oder unverblindet)
Für eine gute Therapie ist immer ein enger Austausch zwischen dem behandelnden Diabetologen und Patienten notwendig. Somit ist eine randomisierte verblindete Studie nahezu ausgeschlossen. Ebenso sollte man berücksichtigen, dass für eine verblindete Studie auch Placebogaben von Nöten wären. Dies ist aus medizinischer Sicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht möglich. Somit ist auch das Einschlusskriterium E9 nicht haltbar.

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Entfällt

Michaela & Joachim Jäger
Gr. Köhruhweg 20
69488 Birkenau

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Es gibt im Vorbericht einige Punkte, welche nicht nachvollziehbar sind. Hierzu zwei Beispiele:

1. Im Abschnitt „5.4.2 Alter“ werden die Altersstrukturen der einzelnen Studien beschrieben. Das mittlere Alter lag zwischen 30 und 40 Jahren, wobei Jugendliche zw. 12-18 Jahren nur in einer Studie, sowie Kinder unter 12 gar nicht berücksichtigt wurden. Dennoch kommen Sie zu dem Schluss: „Der Interaktionstest war nicht signifikant, so dass sich kein Hinweis ergab, dass die Ergebnisse in der Untergruppe der Jugendlichen anders zu werten wären als in der Gesamtpopulation.“ Dies steht im klaren Gegensatz zu Ihrer Eingangsbewertung auf S29: „Die meisten Studien wurden ausschließlich bei Erwachsenen durchgeführt. Lediglich die Studien Z011, Z013 und Z015 schlossen auch Jugendliche ab 12 Jahren ein. In die Studien Z011 und Z013 wurden 3 (ca. 2%; Z011) bzw. 8 Patienten (ca. 5%; Z013) unter 18 Jahren eingeschlossen, so dass sich aus diesen keine Schlussfolgerungen für diese Patientengruppe treffen lassen.“
Anzumerken bleibt noch, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen eine instabile Stoffwechsellage besitzen. Dies begründet sich durch eine höherer Aktivität, Wachstumsphasen, Pubertät sowie häufiger Infektionen und Krankheiten. Aus diesem Grund können Ergebnisse aus Studien mit Erwachsenen nicht ohne sorgfältige Überprüfung auf Kinder und Jugendliche übertragen werden.
2. Im Abschnitt „6 Diskussion“ wird auf S.101 „Die Frage, ob ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung von Humaninsulin zwingend erforderlich ist, aber für kurzwirksame Insulinanaloga entfallen kann, ist für die Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse von zentraler Bedeutung, vor allem bzgl. der Beurteilung der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit der Patienten.“ Hiermit wird die Einhaltung eines festen Spritz-Ess-Abstandes für Normalinsulin in Frage gestellt. In der einschlägiger Literatur sowie von Diabetologen wird diese immer als wichtig erachtet. Warum dies in Frage gestellt wird ist nicht nachzuvollziehen. Vermutlich findet sich kein Hinweis hierzu in den berücksichtigten Studien, da dies nicht Ziel der Studie war und auch als gängige Praxis akzeptiert wurde da Humaninsulin eine verzögerte Wirkung hat im Vergleich zu Analoginsulinen.

Wir sind Eltern eines 4 jährigen Kindes mit Diabetes mellitus Typ 1. Bei der Therapie setzen wir neben einem Basal-Insulin, ein Human-Insulin und ein kurzwirksames Analoga ein. Beide Insuline haben eine unterschiedliche Wirkung. Mit dem Humaninsulin kann der Insulinbedarf im Kindergarten mit geplanten Zwischenmahlzeiten abgedeckt werden. Bei unserem Kind ist vorab nicht einzuschätzen, wie viele Kohlenhydrate zum Mittag oder insbesondere zum Abendessen gegessen werden. Es kommt die Antwort: „Ich habe großen Hunger“ und es werden Berge von Gemüse gegessen, aber nur 1 KE (=10g KH) Brot, Kartoffeln oder Nudeln. Bei einem vorgeschriebenen Spritz-Ess-Abstand (SEA) von Humaninsulin ist eine optimale Einstellung des Zuckerspiegels nicht möglich. Als Folge hieraus wurde oft zu viel Insulin gespritzt und es kam zu starken Abfällen des Zuckerspiegels. Nachts

Michaela & Joachim Jäger
Gr. Kühruhweg 20
69488 Birkenau

können diese nur schwer durch Gabe von Traubenzuckers korrigiert werden, da das Kind satt und am Schlafen ist. Andererseits kann nach einer Aussage: „Ich habe keinen Hunger“ die Nudelschüssel leergegessen werden.

Dies hat bei einem vorgegebenem SEA zur Folge, dass zu wenig Insulin gespritzt wird und somit der Blutzuckerspiegel stark steigt. Eine Korrektur mit Humaninsulin ist nicht so einfach wie mit Analoga, da diese eine verzögertes Wirkmaximum gekoppelt mit einer längeren Wirkdauer besitzen. Die gleiche Problematik tritt bei der Korrektur von Hyperglykämien auf. Hier sind die Analoga, aufgrund ihrer schnellen und zeitlich begrenzten Wirkung klar im Vorteil.

Hinzu kommt, dass unser Kind, wie alle Kinder, den Tag über unterschiedlich aktiv ist. Es kann von jetzt auf nachher aus dem tobendem Spiel in der Ecke verschwinden um Bilderbücher zu blättern. Neben diesen unterschiedlichen Aktivitäten und Stimmungen lassen sich auch die Zwischenmahlzeiten schlecht im voraus planen. Dies kann, in Kombination, mit der verlängerten Wirksamkeit von Humaninsulinen stark schwankende Blutzuckerwerte zur Folge haben welche dem Therapieziel nicht förderlich sind.

Durch den Wegfall des SEA bei Analoga ist es uns nach Rücksprache mit dem Kinderdiabetologen möglich erst direkt nach dem Essen zu spritzen, so dass die Insulinmenge den tatsächlichem Essen und der Aktivität flexibel angepasst werden kann.

In Ihrem Fazit schreiben Sie: „Für Kinder und Jugendliche gibt es auf Grund fehlender Daten keinen Beleg eines Zusatznutzens.“ Wir als betroffenen Eltern können das Fazit nicht nachvollziehen, da wir im vorherigen Abschnitt einen klaren Zusatznutzen beschrieben haben.

Wenn wie in Ihrer Stellungnahme keine Datengrundlage zur Bewertung eines Zusatznutzens von Analoga vorhanden ist und die vorhandenen Daten nach eigenen Aussagen mangelhaft sind, muss eine Datenbasis geschaffen werden, um verlässliche Aussagen machen zu können. Dies könnte zum einen eine Einbeziehung bisher ausgeschlossener Studien sein (Stand der Wissenschaft) sowie eine Bestandsaufnahme der Erfahrungen der in Diabetologen und internationalen Spezialisten. Ebenso ist eine Mitwirkung der Betroffenen unerlässlich!

Jedes Insulin, egal ob Humaninsulin oder Analoga, hat seine Daseinsberechtigung und sollte flexibel in der Therapie einsetzbar sein. Aufgrund Ihres Fazits wird voraussichtlich die Erstattung eines für unser Kind lebenswichtiges Medikament ausgeschlossen. Dies würde eine erhebliche Einschränkung in der Behandlung unseres Kindes nach sich ziehen mit unbekanntem Konsequenzen für dessen Zukunft!

Stellungnahme: Jäger – Seite 4 von 4

OKT 02, 2006 00:21 JAEGER

06201373122

Seite 5

Michaela & Joachim Jäger
Gr. Kührweg 20
69488 Birkenau

Wir fordern Sie deshalb auf, das Fazit Ihres Berichtes zu korrigieren, damit dies von Entscheidungsträgern nicht falsch interpretiert wird.
Hierzu kann Ihre Aussage zu Insulinanaloga in der Pumpentherapie (S. 103) herangezogen werden: „Derzeit lässt sich für die Langzeitpumpentherapie mit Insulinanaloga keine abschließende Aussage treffen.“
Außerdem fordern wir eine Überprüfung der Ergebnisse unter Einbeziehung der Spezialisten und Betroffenen. Dies hätte nach unseren Erfahrungen einen ganz anderen Schlussbericht zur Folge.

J. Jäger

M. Jäger

5/5

26. Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann

Adresse:

Klinikum der Philipps-Universität
Endokrinologie & Diabetologie
Baldingerstr.
35033 Marburg

Stellungnahme: Kann – Seite 1 von 5



Justus-Liebig-Universität
Gießen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG GMBH



Philipps-Universität
Marburg

KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN - GASTROENTEROLOGIE, STOFFWECHSEL
UND ENDOKRINOLOGIE - Direktor: Prof. Dr. med. T.M. Gress

Univ.-Klinikum Gießen und Marburg, Endokrinologie & Diabetologie, 35033 Marburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Aktenzeichen:

Durchwahl: 06421 286 3135

Datum: 28.09.2006

durchschriftlich: Frau Bundesministerin Ulla Schmidt, Bundesministerium für Gesundheit,
11055 Berlin

Bereich Endokrinologie & Diabetologie
European Training Centre for Endocrinology

Leiter: Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann

*Internist, Endokrinologe & Diabetologe, Labordiagnostik, Osteologe (DVO),
Diabetologe (DDG); Dozent für vergleichende Kulturforschung-Ethnologie*

Sekretariat und Anmeldung: (06421) 286 3135

Fax: (06421) 286 2733

Email: Kannp@med.uni-marburg.de

www.med.uni-marburg.de/deinrichtungen/endodiab

Hausanschrift: Baldingerstraße, 35043 Marburg

Postanschrift: 35033 Marburg

Endokrinologische & Diabetologische Ambulanz

(06421) 286 2800

(Endo-)Sonographie, Funktionsteste, Knochendichte

(06421) 286 3018

Endokrinologisches Labor

(06421) 286 3310

EINGEGANGEN 02. Okt. 2006

Stellungnahme zum Vorbericht:

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Sehr geehrter Herr Kollege Prof. Dr. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

gestatten Sie bitte, dass ich zu dem o.g. Vorbericht Stellung nehme. Ich möchte mich dabei auf wenige, in meinen Augen entscheidend wichtige Punkte beschränken. Dabei beziehe ich mich auf die vorgegebene Struktur für die Stellungnahme.

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Hierzu verzichte ich auf eine Stellungnahme.

2. Anmerkung zu Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

Hierzu verzichte ich auf dezidierte Ausführungen und verweise auf Punkt 3.

Stellungnahme: Kann – Seite 2 von 5

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

3.1. Definition des Nutzens

Auf Seite 5 des Vorberichts, Punkt 2 „Ziele der Untersuchung“ wird formuliert, dass die durchgeführte Untersuchung eine Nutzenbewertung vornehmen soll. Was ein Nutzen ist, ist aber nicht definiert.

Die Definition eines Nutzens einer Therapie ist ein schwieriger, auch politischer Prozess, der eine ausführliche Diskussion mit verschiedenen beteiligten Gruppen beinhalten muss. Keinesfalls lässt sich ein therapeutischer Nutzen – um beim Beispiel des Diabetes mellitus zu bleiben – ausschließlich mit Labormesswerten abbilden, auch nicht mit Daten zu Folgemorbidität und Mortalität. In den Prozess der Definition eines Nutzen müssen selbstverständlich Wissenschaftler einbezogen werden, aber in erster Linie auch Vertreter der betroffenen Patienten, deren Lebensqualität durch ihre Erkrankung und deren Therapie beeinflusst wird. Ferner ist gerade beim Diabetes mellitus Typ 1 zu beachten, dass viele der betroffenen Patienten erwerbstätig sind. Eine Therapie, die bspw. durch die Erfordernis von Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien ihre Kompetenz und Verfügbarkeit am Arbeitsplatz beeinträchtigt, kann vom betroffenen Patienten und auch seinem Arbeitgeber durchaus als nur eingeschränkt nützlich bewertet werden.

Zusammenfassend halte ich es bzgl. der projektspezifischen Methodik für erforderlich, vor Erstellen einer Stellungnahme in einem transparenten Prozess unter Beteiligung aller relevanten Gruppen den zu untersuchenden Nutzen der Therapie zu definieren. An dieser Diskussion müssen Patientenvertreter, wissenschaftlich und hausärztlich tätige Ärzte, Arbeitgeber und Arbeitnehmer, Arbeitsmediziner, Sozial- und Kulturwissenschaftler und Vertreter der Pflegenden sowie praktisch tätige Diabetesberater/innen beteiligt werden. Nach einer konsentierten Definition des Nutzens kann dann in einem zweiten Schritt eine Nutzenbewertung – in diesem Fall für die kurzwirksamen Insulinanaloga – vorgenommen werden.

3.2. Benennung von Gutachtern bzw. Sachverständigen

Diesen Punkt halte ich für ganz entscheidend: Jede Zeitschrift, die Manuskripte nach einem peer review Prozess zur Publikation annimmt oder ablehnt, macht in jeder Ausgabe ihr editorial board öffentlich.

Stellungnahme: Kann – Seite 3 von 5

In der Präambel des Vorberichts legt das IQWiG dar, dass dieser Bericht unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt wurde, bei denen laut Feststellung eines dreiköpfigen Gremiums keine Interessenskonflikte festgestellt wurden. Es ist nicht aus dem Bericht ersichtlich, wer diese drei Köpfe sind, und nach welchen Kriterien dieses dreiköpfige Gremium besetzt wurde. Es ist auch nicht ersichtlich, welche Qualifikationen ein Mitglied dieses Gremium vorweisen muss. Transparenz würde hier mehr Glaubwürdigkeit schaffen.

Zu bemerken ist in diesem Zusammenhang, dass nach mir zur Verfügung stehenden mündlichen Informationen in einer zurückliegenden Diskussion mit den Hämatologen Mitarbeiter des IQWiG nicht darzulegen bereit waren, nach welchen Kriterien ein Sachverständiger als „abhängig“ oder „unabhängig“ eingestuft wird. Es wurde offenbar auf interne Richtlinien verwiesen, die aber nicht öffentlich zugänglich sind. Auch mit einer eigenen Recherche im Internet-Auftritt des IQWiG konnte ich diese Informationen nicht erhalten.

Weiterhin ist der vorliegenden Stellungnahme des IQWiG nicht zu entnehmen, wer die Sachverständigen sind, die sich an dieser Stellungnahme beteiligt haben. Auch der Vorgang der Auswahl derjenigen, die in den Auswahlprozess durch das dreiköpfige Gremium einbezogen wurden, ist nicht transparent.

Es ist ferner auch nicht transparent, wie sich die Mitarbeiter des IQWiG in diesem Problemfeld definieren. Einer aktuell erschienen Publikation (Kaiser et al. J Hypertens 2006, s. Anlage) entnehme ich, dass Herr Thomas Kaiser und Herr Peter T. Sawicki, in der Publikation ausgewiesen als Mitarbeiter des Institute für Quality and Efficiency in Health Care, Cologne, eine Studie bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt haben, deren Sponsor die Firma Berlin Chemie, Germany ist.

Da auch Personen, an die im Rahmen der Berichterstellung weitergehende Anfragen gerichtet wurden, mit vollem Zunamen und den Initialen ihrer Vornamen im Bericht benannt werden, und auch ich als Stellung nehmender mein Einverständnis zur Veröffentlichung meiner Stellungnahme geben muss (was ich gerne tue), erscheint es nur recht und billig, auch die durch das IQWiG benannten Sachverständigen bzw. Reviewer namentlich zu nennen.

Für die Glaubwürdigkeit des IQWiG wäre es ausgesprochen zweckdienlich, wenn ausschließlich Personen als unabhängige externe Sachverständige benannt würden, die bislang nie zur gleichen Zeit wie Herr Prof. Sawicki beim gleichen Dienstherrn tätig waren, und die in den letzten 5 Jahren nicht gemeinsam mit Herrn Prof. Sawicki publiziert haben. Zumindest und

Stellungnahme: Kann – Seite 4 von 5

unbedingt aber müssten beiden Fakten offen gelegt werden. So handhaben es Zeitschriften im peer review, um Interessenskonflikte ehemaliger Mitarbeiter, Koautoren oder Kooperationspartner a priori auszuschließen.

Zudem halte ich es für erforderlich, dass alle an der Erstellung des Berichts beteiligten Personen mit medizinischem Hintergrund über ihre eigene Erfahrung zur Planung und Durchführung klinischer Studien und zur praktischen Patientenversorgung offen legen, damit sich der Leser des Berichts ein Bild über die praktische Kompetenz der Sachverständigen machen kann.

Schließlich muss die Auswahl der Sachverständigen mit dem im Vorfeld definierten Nutzen korrespondieren. In keinem Fall können ausschließlich wissenschaftlich ausgebildete Mediziner die Begutachtung übernehmen.

3.3. Finanzierung unseres Gesundheitssystems

Bei einer Diskussion der projektspezifischen Methodik müssen grundlegende Punkte zur Diskussion stehen, die über das Problem Diabetes mellitus hinaus gehen.

Unbestritten muss die Finanzierung unseres Gesundheitssystems reformiert werden, somit ist die Arbeit des IQWiG, des gemeinsamen Bundesausschusses und des Bundesgesundheitsministeriums in meinen Augen zweifelsfrei verdienstvoll und notwendig. Grundlage des Finanzierungsmodells unseres Gesundheitssystems ist die Solidarität. Dieses Solidaritätsprinzip wird aber durchbrochen, wenn sich Versicherte freiwillig mit überflüssigen Risiken belasten.

Eine Umstellung aller Patienten mit Diabetes mellitus auf Humaninsulin kann im Lichte der mir bekannten Zahlen nur ein maximales Einsparvolumen, das deutlich unter 100 Millionen € liegen dürfte, erbringen.

Unser Gesundheitssystem wird in hohem Maße durch drei Erkrankungsgruppen – Glucosestoffwechselstörungen, Arteriosklerose/Herz-Kreislauf-Erkrankungen, obstruktive Atemwegserkrankungen – finanziell belastet, die in unmittelbarer kausaler Beziehung zu Risiken stehen, die sich die Versicherten selbst aufbürden. Diese sind das Zigarettenrauchen und das Übergewicht. In meinen Augen wäre es überlegenswert, diese Risiken – mit der die betroffenen Versicherten aus der Solidargemeinschaft ausscheren – mit einer Gesundheitsabgabe zu belegen. Vorstellbar und ohne übermäßigen Verwaltungsaufwand realisierbar schiene es mir, jede Schachtel Zigaretten mit einer Gesundheitsabgabe von 5 € zu belegen. Ferner könnte es mit

Stellungnahme: Kann – Seite 5 von 5

vertretbarem Aufwand möglich sein, jeden Versicherten einmal im Jahr in der Geschäftsstelle seiner Krankenkasse zu wiegen. Liegt er mit seinem body mass index in einem idealen Bereich zwischen 20 und 25 kg/m², erhält er eine Ermäßigung seiner Beiträge, liegt er im übergewichtigen Bereich, z.B. ab 28 kg/m², muss er einen Zuschlag zahlen, den man nach Ausmaß des Übergewichts staffeln kann.

Sehr geehrte Damen und Herren, ich hoffe, dass es mir gelungen ist, mich in der gebotenen sachlichen Weise zu dem Vorbericht zu äußern. Dennoch will ich nicht verhehlen, dass ich die aktuellen Vorgänge zur Pharmakotherapie des Diabetes mellitus auch mit großer Emotionalität begleite, da mir das Wohl meiner Patienten, für die ich persönlich als behandelnder Arzt Verantwortung trage, am Herzen liegt.

Ich stehe für Rückfragen zu meinen Äußerungen gerne zur Verfügung. Ich bin auch persönlich bereit, mich konstruktiv an dem Prozess zur Diskussion der Konsolidierung unserer Gesundheitswesens zu beteiligen. In der Anlage finden Sie zur Orientierung über meine Person meinen Lebenslauf und mein Publikationsverzeichnis.

Mit freundlichen Grüßen



Universitätsprofessor Dr. med. Peter Herbert Kann

Internist, Endokrinologe & Diabetologe, Labordiagnostik, Diabetologe (DDG), Osteologe (DVO)

Dozent für Vergleichende Kulturforschung – Ethnologie

Leiter des Bereichs Endokrinologie & Diabetologie

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

Philipps-Universität Marburg

Anlagen:

Lebenslauf

Publikationsverzeichnis

Formblatt zur Anhörung (schriftliche Stellungnahme) zum Vorbericht

Formblatt Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Publikation Kaiser et al. J Hypertens 2006

27. Dr. Thomas Kubiak, Dipl. Psych.

Adresse:

Universität Greifswald
Institut für Psychologie
Franz-Mehring-Str. 47
17487 Greifswald

Stellungnahme Kubiak - Seite 1 von 3

Dr. Thomas Kubiak, Dipl. Psych.

Stellungnahme zum Vorbericht A05/02 des IQWiG
Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des
Diabetes mellitus Typ 1

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Im oben genannten Vorbericht wird der Schluss gezogen, dass ein „Zusatznutzen kurzwirksamer Analoga“ nicht eindeutig belegbar sei. Hierzu nehme ich wie folgt Stellung:

1. Diese Schlussfolgerung ist in dieser Form nicht haltbar: Die gewählte Methodik basierend auf einer rigiden ‚evidence based medicine‘ Philosophie, die nur randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) einbezieht, ist nicht angemessen, um den gesetzlichen Auftrag des IQWiG zur wissenschaftlichen Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß SGB V §139 a zu erfüllen.

Das methodische Vorgehen des IQWiG wird zwar im Methodenpapier des Instituts umrissen (Rubrik ‚Methoden & Werkzeuge‘, Version 1.0 vom 01.03.05, Datum des Abrufs: 02.10.06). In diesem Zusammenhang wird allerdings auch darauf hingewiesen, dass sich das Methodenpapier noch in Überarbeitung befände und die endgültige Fassung voraussichtlich „nach der Sommerpause“ veröffentlicht werde. Da das im Internet publizierte Rahmenkonzept zur Methodik noch viele Lücken enthält, insbesondere bezüglich des konkreten Vorgehens im Rahmen der Nutzenbewertung, ist fraglich, inwieweit die Veröffentlichung dieses Dokuments den Vorgaben gemäß SGB V § 35b Abs. 1 genügt.

In Hinblick auf Lücken im methodischen Rahmenplan ist beispielhaft auf folgende Punkte zu verweisen (Abschnittangaben beziehen sich auf das Methodenpapier Version 1.0):

- a. in Abschnitt 4.8.2c wird der Leser über die Richtlinien zur Gestaltung von Ein- und Ausschlusskriterien einzelner Studien im Rahmen konkreter Aufträge weitgehend im Unklaren gelassen;
- b. Abschnitt 2.1: Sicherlich richtig ist das Faktum, dass es keinen einheitlichen Nutzenbegriff in der Wissenschaft gibt, der herangezogen werden könnte. Dennoch macht der Auftrag zur Nutzenbewertung eine einheitliche Arbeitsdefinition des Nutzenverständnisses im Vorfeld zwingend erforderlich. Es ist nicht ausreichend hier auf „auftragsspezifische“ Nutzendefinitionen und das „Patientenwohl im Allgemeinen zu verweisen;
- c. einen klaren methodischen „Kunstfehler“ stellt es dar, die gleichen Gütekriterien für qualitative Studien und Daten heranzuziehen, wie für quantitativ orientierte Arbeiten (siehe z.B. Lamnek, 2005).

Auf den Vorbericht zum Auftrag A05/02 bezogen ist hier konkret festzuhalten:

2. Als zusätzliche Datenquellen zu einer validen Nutzenbewertung müssen im Rahmen einer kritischen Würdigung zumindest folgende betrachtet und angemessen bewertet werden:
 - a. non-RCT-Studien;
 - b. Klinische Evidenz;

Stellungnahme Kubiak - Seite 2 von 3

- c. nationale und international evidenzbasierte Behandlungsrichtlinien (hier z.B. die evidenzbasierten Behandlungsrichtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft oder der International Diabetes Federation);
- d. Stellungnahmen von Fach- und Patientenverbänden;

Im gegenwärtigen Procedere des IQWiG werden diese Datenquellen erst im Rahmen von Stellungnahmen nach Veröffentlichung des Vorberichts berücksichtigt, obwohl sie selbst für eine initiale, wenn auch vorläufige Nutzenbewertung mit entscheidend sind. Die Belege und Publikationen zu Gefahren eines Vorgehens wie im gegenwärtigen Procedere durch eine zu rigide Auslegung von „evidence based medicine“-Prinzipien sind zahlreich, beispielhaft sei hier – auch aus Platzgründen – lediglich auf die pointierte Darstellung von Smith und Pell (2003) verwiesen (s. Anhang). Ziel einer umfassenden, wissenschaftlichen Nutzenbewertung muss stets die umfassende Würdigung der *gesamten* Befund- und Evidenzlage sein, anstatt hochselektiv vorzugehen und daraus generalisierte Schlussfolgerungen zu ziehen.

3. Die gewählten, auf Mittelwertsunterschieden basierenden (metaanalytischen) Strategien sind für sich genommen unzureichend und lassen die im Vorbericht getroffene Schlussfolgerung des „nicht belegbaren Zusatznutzens“ nicht zu. Insbesondere die in den relevanten Studien teils beträchtliche Binnenvarianz innerhalb der Behandlungsarme wäre durch eine adäquate Methodik näher zu beleuchten, z.B. durch die „state of the art“-Methodik der Multilevelanalyse unter Nutzung der jeweiligen Originaldaten. Subgruppenvergleiche sind hier nur ein erster Schritt in die richtige Richtung. Die Nachteile von post hoc-Prüfungen sind zwar kritisch zu sehen (Methodenpapier des IQWiG, Abschnitt 1.4), zur praxisrelevanten Beantwortung der Frage eines Nutzens aber zwingend erforderlich. Im Methodenpapier des IQWiG wird in diesem Zusammenhang auf die Beurteilung statistischer und klinischer Signifikanz hingewiesen (Abschnitte 1.2 und 1.3). Die Beurteilung klinischer Signifikanz bedarf dabei zwingend einer näheren Analyse der interindividuellen Variabilität auch innerhalb von Studiengruppen. Signifikanztests, wie sie vom IQWiG z.B. im Rahmen der Aggregation von Studienergebnissen, genutzt werden beziehen sich, wie erwähnt, nur auf mittelwertsbasierte Statistiken. Klinische Relevanz ist allerdings auch ohne Vorliegen einer statistischen, mittelwertsbasierten Signifikanz möglich, und zwar nicht nur im Falle von negativen oder schädlichen Effekten eines Arzneimittels, wie im Rahmen der Analyse von ‚adverse events‘ angewandt, sondern auch hinsichtlich des Nutzens bzw. positiver Effekte.
4. Bezüglich der im Vorbericht bemängelten Studienqualität, werden neben auf das Studiendesign zurückgehenden Mängeln auch die (selektive) Ergebnispräsentation bzw. das Fehlen wichtiger Kennwerte in den Publikationen genannt (z.B. Abschnitt 5.3.5.1, in dem die fehlende Mitteilung psychometrischer Kennwerte für das eingesetzte Instrument zur Erfassung der Lebensqualität in der angeführten Publikation bemängelt wird). Wie den Autoren des Vorberichts sicher bekannt, werden im Rahmen des Reviewverfahrens oftmals (aus Platzgründen) Streichungen von Details aus Manuskripten verlangt, wie beispielsweise auch psychometrische Kennwerte und Gütekriterien von Fragebogenskalen. Dies ist eher als „publication bias“ zu werten und nicht als ein Mangel der Studienqualität. Auch hier könnten und müssten unter Anforderung der Rohdaten der betreffenden Studien z.B. fehlende Kennwerte berechnet werden (der Rekurs auf Rohdaten wird übrigens im Methodenpapier des IQWiG explizit vorgesehen, Abschnitt 1.13, Methoden Version 1.0).

Stellungnahme Kubiak - Seite 3 von 3

5. Inhaltlich bedeutsam und ein indirekter Beleg für die Argumentation ist auch die Beurteilung des National Institute of Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien bezüglich kurzwirksamer Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus. Das NICE hat einen vergleichbaren Auftrag wie das IQWiG. Für die gesetzliche Verankerung und die Etablierung des IQWiG war das NICE in vielfacher Hinsicht sogar Vorbild. Hinsichtlich des Einsatzes kurzwirksamer Insulinanaloga kommt das NICE zum Schluss, dass schnellwirksamer Insulinanaloga bei Menschen mit Typ 1 Diabetes eine wirksame (und evidenzbasierte) Alternative sind, z.B. im Falle von Unterzuckerungsproblemen, um nur eine Indikation zu nennen. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG sind sich sicher der Existenz dieser Guidelines bewusst, dennoch wurde (aus Platzgründen nur) die Kurzfassung der Leitlinie dieser Stellungnahme angefügt, da die dort zusammengetragene Evidenz sich nicht im Vorbericht des IQWiG widerspiegelt. Die ausführliche evidenzbasierten Leitlinie des NICE ist abrufbar unter www.nice.org.uk. Der Vergleich mit dem NICE macht auch deutlich, dass die der IQWiG-Methodik zugrundeliegende Philosophie der ‚evidence based medicine‘ nicht deckungsgleich ist mit evidenzbasiertem Vorgehen, wie es international – hier in Großbritannien – verstanden wird.
6. Bezogen auf den Vorbericht zum Auftrag A05/02 bleibt zusammenfassend festzuhalten: Es ist sicherlich verdienstvoll, einen sorgfältig ausgearbeiteten systematischen Überblick randomisiert kontrollierter Studien zur Thematik zu erhalten. Dennoch ist das im Vorbericht getroffene Fazit eines nicht belegbaren Zusatznutzens schnellwirksamer Insulinanaloga in dieser Form nicht zulässig und wissenschaftlich begründbar. Das gewählte methodische Vorgehen lässt, wie beschrieben, einen derartigen Schluss auf eine generelle Nutzenbewertung nicht zu, sondern allenfalls den Schluss eines aufgrund eines sehr rigide ausgewählten Subsets von Studien nicht eindeutig belegbaren Zusatznutzens.

Greifswald, den 01.10.06



Dr. Thomas Kubiak

Literatur

- NICE Clinical Guideline 015 Quick Reference (2004, in der Anlage)
Lamnek, S. (2005). *Qualitative Sozialforschung*. Weinheim: Beltz.
Smith, G.C.S. & Pell, J.P. (2003). Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 327, 1459-1461. (in der Anlage)

28. Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal

Adresse:

Main Kinzig Kliniken
Herzbachweg 14
63571 Gelnhausen

Stellungnahme: Lilienfeld-Toal – Seite 1 von 5

Stellungnahme zu: IQWiG kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 Vorbericht A05/02 August 2006

Sehr geehrte Damen und Herren,

Gelnhausen, den 25.09.06

von meiner Seite aus möchte ich folgende Stellungnahme zu dem vorgelegten Vorbericht abgeben:

1. Seite 1, 3. Zeile:

Tierisches Insulin ist nach meinem Wissen in Deutschland nicht mehr erhältlich.

2. 3. Absatz, langfristige Komplikationen des Typ 1 Diabetes mellitus

4. Zeile „die direkte Bedeutung der Blutzuckersenkung“

Es besteht in der Diabetologie Einigkeit darüber, dass ein wesentlicher Teil der negativen Stoffwechseleffekte durch Blutzuckererhöhungen entstehen. Es wurde nachgewiesen, dass eine Maßnahme zur Senkung von Blutzuckern zu einer Reduktion von Folgeschäden führt. Das HbA1c, das infolge von erhöhten Blutzuckern ebenfalls erhöht nachweisbar im Blut ist, ist gewissermaßen ein Sekundärindikator der Blutzuckerkonzentration. Es mag laborchemisch einfacher sein, HbA1c Senkungen mit der Senkung von makro- oder mikrovaskulären Ereignissen in Verbindung zu bringen, aber da das erhöhte HbA1c eine Folge von Blutzuckererhöhung ist, beobachten wir in solchen Zusammenhängen die Effekte von Blutzuckersenkungen. Daher ist der Satz, dass eine direkte Bedeutung der Blutzuckersenkung bislang unklar sei, inhaltlich falsch.

3. Seite 7 und 8

Auf Seite 7 letzter Absatz werden Zielgrößen aufgeführt, deren Liste auf Seite 8 fortgeführt wird. Es fällt auf, dass die Endpunktparameter der organischen Erkrankung in ausführlicher Breite und Zahl aufgeführt wird, wohin gegen als vorletzter Punkt krankheitsbezogene Lebensqualität auftaucht, deren einzelne Aspekte hier alle subsumiert sind. Dieses erscheint angesichts der unterschiedlichen Gesichtspunkte wie Berufsfähigkeit, Therapiezufriedenheit u.s.w. nicht richtig. Der Eindruck entsteht, dass es sich um einen relativ kleinen Unterpunkt handelt im Vergleich zu den dramatischen somatischen Folgeschäden. Aus der Sicht und dem Erleben eines Patienten heraus ist eine solche Einordnung daher nicht richtig. Es sollten die hier zusammengefassten Punkte genauso einzeln aufgeführt werden.

Ebenfalls fällt auf, dass das HbA1c in dieser Liste nur im Bezug auf Hypoglykämien aufgeführt ist. Es sollte als eigener Parameter ebenfalls erscheinen.

4. Seite 8

4.1.4 Studientypen

In diesem Abschnitt heißt der letzte Satz:

“ In den vorliegenden Berichten gingen daher ausschließlich RCT's als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.“

Dieser Satz ist nicht logisch, das in diesem Satz aufgeführte daher suggeriert, dass die beiden vorangegangenen Gedanken notwendig miteinander verbunden werden müssen. Das ist aber nicht der Fall:

Der im ersten Satz des Absatzes vorgeführte Gedanke, daß RCT's die zuverlässigsten Ergebnisse liefern, ist richtig. Der zweite Gedanke im folgenden Satz ist ebenfalls richtig, nämlich daß die genannten Therapieziele alle durch randomisierte kontrollierte Studien untersucht werden können.

Daraus folgt aber nicht, dass nur RCT'S verwendet werden müssen.

Bereits hier zeichnet sich wieder das unsinnige Vorgehen, beim Beurteilen der Frage nach dem Nutzen sich ungerechtfertigt auf RCT'S zu beschränken, ab.

5. Im folgenden Abschnitt 4.1.4 auf Seite 8 lautet der einleitende Satz:
„Der vorliegende Bericht soll den Nutzen einer Langzeitbehandlung kurzwirksamer Insulinanaloga darstellen.“

Mir ist nicht klar, woher dieser Satz stammt. Nach meiner Vorstellung wird der gemeinsame Bundesausschuss die Frage gestellt haben, ob kurzwirksame Insulinanaloga einen Nutzen haben. (Ein Originalzitat des Auftrages wäre übrigens von Nutzen!) Von Langzeitbehandlung ist nicht unbedingt die Rede. Kurzwirksame Insulinanaloga wirken kurz, wie der Name schon sagt.

Dieser Satz ist insofern von Bedeutung, da scheinbar aus ihm heraus die Begründung stammt, warum Studien die kürzer als ½ Jahr laufen, nicht berücksichtigt wurden. Da in diesem Vorbericht der Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga untersucht werden soll, hat hier eine unzulässige Einschränkung stattgefunden.

Die in der folgenden Tabelle auf Seite 9 dargestellten Anschlusskriterien sind daher, was die Dauer der eingeschleusten Studien betrifft, nicht begründet. Dieselbe Überlegung gilt daher auch für den 1. Satz auf Seite 10.

6. Seite 20, 5.1.4.1, Anfrage an Hersteller kurzwirksamer Insulinanaloga
In diesem Abschnitt wird in den letzten 2 Sätzen berichtet, dass Unterlagen von der Firma Novo eingereicht worden sein, sie aber nicht zur Veröffentlichung freigegeben wurden.

Im Interesse der Sache wäre es sehr wichtig zu wissen, was für Ergebnisse von diesen Unterlagen abgeleitet werden könnte.

8. Auf den Seiten 44 und 45 werden für die vorgelegten Studien Qualitätsmerkmale als Beurteilung mit durchgehend groben Mängel bewertet.
Wenn ich den Zusammenhang richtig verstehe, sind sämtliche Studien als Zulassungsstudien entworfen und durchgeführt. Die Beurteilung grobe Mängel ist eine generelle Aussage. Es sollte von Seiten der Autoren des Vorberichtes hier eine differenziertere Betrachtungsweise eingeführt werden, z.B. für die heute untersuchte Fragestellung, fehlen bestimmte Aspekte. Durch eine solche neutrale Bewertung würde der Autor des Vorberichtes zu erkennen geben, dass er an der Anwendbarkeit der Studie für die jetzige Fragestellung interessiert ist, und sich einer allgemeinen Wertung enthält. Ich nehme einmal an, dass die Studien für die Zulassung ausgereicht haben, da die Präparate zugelassen wurden. Für die Frage der Zulassung bestanden also keine groben Mängel. Ohne Zweifel wäre eine zurückhaltendere, nämlich für den jetzigen Augenblick funktionell begründete Bewertung an dieser Stelle passender.

9. Seite 77
Im mittleren Absatz der mit „In der Gesamtschau.....“ beginnt, wird der in der diskutierten Studie signifikante Parameter „Diätrestrictions“ diskutiert.
Scurrilerweise kommt der Autor dieser Passage zu der Überlegung, dass ja der Unterschied wahrscheinlich auf die Empfehlung einen Spritz-Ess-Abstand mit Humaninsulin einzuhalten, zurückzuführen ist. Ich denke, diese Überlegung ist richtig. Das skurrile hieran ist, dass von dem Autor offensichtlich mit dieser Überlegung versucht wird, den Unterschied zwischen den

Stellungnahme: Lilienfeld-Toal – Seite 3 von 5

Insulinen verbal zu beseitigen „....., ob der beobachtete Unterschied auf diese Vorgabe oder tatsächlich auf das verwendete Insulin zurückzuführen ist.“

Was die Lebensqualität betrifft, ist natürlich der Spritz-Ess-Abstand ein wichtiger Gesichtspunkt, der sich ja aus dem objektiven Unterschied in dem Wirkprofil ableitet. Daher ist der Spritz-Ess-Abstand ein objektiver Teil des verwendeten Insulins. Der hier formulierte Text verwischt diese Tatsache und stellt die Bedeutung dieser Unterschiede in Frage. Ein unzulässiges Vorgehen!

10. Seite 80, letzter Absatz

Hier wird die Tatsache, dass in der Studie ein Unterschied in der „Frequenz milder Hypoglykämien“ zugunsten des kurzwirksamen Insulins bestand, dadurch in Frage gestellt, dass in der Studienpopulation praktisch kein Unterschied zwischen den objektiv sichtbaren leichten Hypoglykämien gefunden wurde.

Mein Kommentar:

So ist es eben, wenn man nach subjektiven Parametern fragt. Sie sind nicht identisch mit objektiven Parametern und diese nicht Grundlage der isolierten Betrachtung von Behandlungszufriedenheit.

11. Seite 81

1. Absatz 5. Zeile:

„Die Klinische Relevanz des beobachteten Unterschiedes ist unklar“.

Warum ist die klinische Relevanz eines beobachteten Unterschiedes in der Behandlungszufriedenheit unklar? Eine Behandlungszufriedenheit passt nicht in die Kategorie „klinischer Relevanz“.

Außer beim Diabetes mellitus:

Diese Größe geht nach allgemeinem Verständnis direkt in die Fähigkeit des betroffenen Patienten ein, seine Stoffwechselstörung direkt selbst zu betreuen. Aus diesem Grunde ist der zitierte Satz besonders ärgerlich, da er nicht nur falsch ist, sondern das gesamte Umfeld in dem die Betrachtung der kurzwirksamen Insuline stattfindet, ignoriert.

12. Gleiche Stelle im Text

„Gerade bei diesen Zielgrößen...“

Hier wird endlich von dem Autor zugestanden, dass die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes einen Effekt auf die Behandlungszufriedenheit hat. Es folgt nun aber wieder der sinnlose Gedankengang mit der Frage, ob vielleicht dieser Effekt auf das „verwendete Insulin zurückzuführen ist“. Natürlich, denn die Wirkdynamik zwingt zu dem Spritz-Ess-Abstand.

13. Seite 97, 1. Absatz:

Hier wird die Möglichkeit überlegt, ob auch für Insulinlispro ein fester Spritz-Ess-Abstand nötig wäre.

Dieser Gedanke scheint dann einen der wesentlichen Unterschiede zwischen den Insulinen aufzuheben. Ich darf noch einmal unterstreichen:

Es geht nicht um die Empfehlungen in Beipackzetteln oder in Studien, sondern es geht um den objektiven Unterschied im Wirkprofil zwischen den Insulinen. Dieser wird mit einer solchen Überlegung nicht aufgehoben.

14. Gleiche Seite 97, 3. Absatz

Auch hier wieder die irreführende Überlegung, dass die Vorgabe des festen Spritz-Ess-Abstandes Ursache für die beobachtete bessere Behandlungszufriedenheit in der Analoggruppe gegenüber Humaninsulin ist. Begründung siehe oben.

15. Seite 99, 1. Absatz

in diesem 1. Abschnitt der Diskussion wird zusammengefasst, dass kein sicherer Nachweis für einen patientenrelevanten Zusatznutzen in den vorliegenden Studien gefunden werden konnte. Diese Aussage ist falsch. In den vorangegangenen Seiten des Berichtes wurde die verbesserte Behandlungszufriedenheit der Gruppen mit Insulinanalogon ausführlich beschrieben. Eine Begründung, weswegen der Autor des Vorberichtes dieses an dieser Stelle herauslässt, fehlt.

16. Seite 99, vorletzter Absatz

Es wird hier berichtet, dass publizierte Studien mit Kindern unter 12 Jahren nicht existieren. Nach meinem Dafürhalten fehlt hier der Hinweis, dass das Deutsche Arzneimittelrecht Studien an Kindern verbietet, sofern diese Studien genauso gut an Erwachsenen durchgeführt werden können. In Deutschland kann es wohl daher solche Studien nicht geben.

17. Seite 101, 2. Absatz, Ende:

„In einer dieser Publikationen wurden auch Daten zur Lebensqualität erhoben (62). In dieser Studie sind Daten zur Lebensqualität insofern nicht auswertbar, als Patienten eingeschleust wurden, die ohnehin keinen Spritz-Ess-Abstand eingehalten hatten Zitat aus (62): „...injectiontime, which was not an issue in the patients selected for his study“. Da der Spritz-Ess-Abstand aber die Lebensqualität beeinflusst, kann diese Studie also nicht als Beleg in diesem Zusammenhang herangezogen werden.

18. Seite 101

Wie eben dargestellt, kann die Studie von Gahle in diesem Zusammenhang nicht zitiert werden, da

19. Seite 102, 1 Absatz

Im 1. Absatz wird auf die Studie von Scheen (64) eingegangen: Diese Studie ist ungeeignet, um die aufgeworfene Frage zu untersuchen, da sämtliche Patienten sehr hohe Blutzucker bereits nüchtern hatten (im Mittel 190 mg/%). Es ist bekannt, dass bei hohen Blutzuckern die Gabe von zu niedrigen Insulindosen unzureichende Effekte hat. Ein Unterschied zwischen den Wirkungen der verschiedenen Insuline kann daher nicht erwartet oder gar beurteilt werden.

20. Seite 102, 1. Absatz, mittlerer Bereich

„Weiterhin gaben Patienten, die“.
Hier wird ein unzulässiger Umkehrschluss angeführt: Patienten führen gegen den Rat ihrer Ärzte eine falsche Therapie durch. Warum wird diese Literatur zitiert? Falsche Anwendung von Medikamenten durch Patienten können nicht Richtschnur für die Beurteilung von Medikamenten sein.

23. Gleiche Seite 102, vorletzter Absatz

„Zusammenfassend fehlen überzeugende Belege dafür, dass ein fester Spritz-Ess-Abstand“

Dieser Satz ist falsch, da er auf die Einbeziehung des objektiv vorhandenen Wirkprofils verzichtet. Dieses Wirkprofil ist in seiner Aussagekraft stärker, als alle Überlegungen, die hier im Vorbericht zu diesem Punkt angestellt wurden. Warum wurde das Wirkprofil hier nicht mit berücksichtigt?

Es sei auch an dieser Stelle die Studie (63) herausgestellt: „...inulin aspart led to ...reductions in major nocturnal hypoglycemia“. Darf man fragen, warum? Könnte es sein, dass das relativ

Stellungnahme: Lilienfeld-Toal – Seite 5 von 5

lange wirkende Humaninsulin wegen fehlenden Spritz Ess Abstandes später sich (nachts) negativ auswirkt? Warum wird eine so nahe liegende Überlegung nicht angestellt?

24. Seite 104

Hier wird das Fazit gezogen. Es soll an dieser Stelle auch eine Zusammenfassung der kritischen Anmerkungen die von mir vorgelegt wurden stattfinden:

In den ausgewählten Studien fand sich nach Beurteilung der Autoren des Vorbereichtes kein Hinweis darauf, dass ein Zusatznutzen bestehe. Es wurde hierbei der im Text erwähnte Zusatznutzen der verbesserten Lebensqualität nicht eingegangen, warum?

In dieser Kommentierung zum Fazit sei auch noch mal auf EBM hingewiesen:

Die Tatsache, dass in den vorliegenden, berücksichtigten Studien kein Nutzen gefunden wurde, sollte Anlass geben, andere Studien heranzuziehen, die eine geringere Aussagekraft als RCT's haben.

Es ist bekannt, dass der Diabetes mellitus nicht nur in Bezug auf seine Pathophysiologie, sondern auch in Bezug auf die Rolle des Diabetikers, der seine Stoffwechselführung selber durchführen muss, komplex ist. Sämtliche hier vorgelegten Studien wurden durchgeführt, um eine Zulassung durch die entsprechenden Behörden zu erlangen. Die von dem IQWiG sozusagen sekundär gestellten Fragen an diese Studien konnten zum großen Teil nicht befriedigend beantwortet werden. Ein deutliches Beispiel hierfür ist der Mangel an Studien an Kindern. Die Zulassungsstudien sind ungeeignet, die Komplexität des Diabetes mellitus, und auch damit seiner Behandlung, abzubilden.

Im Grunde kann mit dem Vorbericht, so wie er vorliegt, zum aufgeworfenen Problem gar nichts gesagt werden. Für seine Fragestellung hat das IQWiG allen untersuchten Studien die Bewertung mangelhaft gegeben.

In dieser Situation wäre das Heranziehen anderer Informationen zur Beantwortung der Fragen richtig. Schließlich ist es eine ernsthafte Frage, die von einem bedeutsamen Gremium unseres Gesundheitswesens, dem G-BA gestellt wurde. Ich erkenne mit Erstaunen, dass basierend auf Studien, die das IQWiG selber mit mangelhaft bezeichnet hat (in Bezug auf die vom IQWiG gestellten Fragestellungen) ein so schwerwiegendes und nach Erlebnis der Diabetiker und nach der Datenlage (zB Ergebnis in (63), Behandlungszufriedenheit in 035) falsches Urteil gefällt wurde.

Lilienfeld

Prof Dr.med.Hermann v.Lilienfeld-Toal

Internist, Endokrinologe und Diabetologe, Gastroenterologe, Diabetologe (DDG)
Chefarzt der Medizinischen Klinik, Kreiskrankenhaus Gelnhausen
Main Kinzig Kliniken gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Frankfurt
Herzbachweg 14
63571 Gelnhausen

Tel 06051-872293

Fax 06051-872292

e-mail hermann.lilienfeld@mkkliniken.de

29. Dipl.-Kffr. Ute Lindheimer

Adresse:

Mannertstr. 26
80997 München

**Stellungnahme zum Vorbericht A05/02 des
Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
„Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“
Köln, August 2006¹**

1) Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Auf Basis der bereits in der allgemeinen Stellungnahme formulierten Einschränkung personeller und finanzieller Ausstattung und zeitlicher Limitation ist mir als Patientin eine umfassende Literaturrecherche nicht möglich und so kann ich an dieser Stelle keine im Vorbericht fehlende Originalstudie einfordern.

2) Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht**2.1) Anmerkungen zur Zielsetzung des Vorberichtes (Seite 5)**

Die Zielsetzung des Vorberichtes ist meines Erachtens verfehlt. In jahrelangen Zulassungsverfahren durch die Hersteller von Insulinanaloga wurde die Nutzen-Schaden Abwägung dieser seit Jahren erfolgreich auf dem Markt eingesetzten Medikamente, nämlich die Senkung des Blutzuckers bei Diabetikern ohne gefährliche Nebenwirkungen, hinreichend nachgewiesen. Schließlich wird in Deutschland kein Medikament zugelassen, welches nicht eine entsprechende Nutzen-Schaden-Abwägung² zu seinen Gunsten hat nachweisen können³.

Eine Nutzen-Schaden Abwägung fällt auch nicht unter den Aufgabenbereich des IQWiG. Vielmehr beschränkt sich der Aufgabenbereich des IQWiG gem. § 139a SGB V auf die Überprüfung der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen (§ 139a III SGB V). Eine Abwägung kann daher nur im Sinne einer Kosten-Nutzen Abwägung erfolgen.

Eine vorgebliche Nutzen-Schaden Abwägung hingegen lässt vermuten, dass das tatsächliche Ziel des Vorberichtes darauf abzielt, der Politik eine Argumentation an die Hand zu liefern, die gesetzlichen Krankenkassen von der Erstattungspflicht für die Insulinanaloga zu entbinden – inwieweit das IQWiG mit einem solchen Vorgehen Ihrer Verantwortung als „fachlich unabhängiges, rechtsfähiges, wissenschaftliches Institut“ gem. § 139a I SGB V noch gerecht wird, mag dahin gestellt bleiben. Glaubhaft wird diese Stellung nicht gerade, wenn selbst die Organisationen, die maßgeblich die Diabetiker in Deutschland vertreten und gem. § 139a V SGB V ein Recht zur Stellungnahme haben, erst im letzten Moment noch Stellungnahmen zur Arbeit des IQWiG abgeben können.

Was also mit diesem Vorbericht in Wahrheit nachgewiesen werden soll (aber nicht kann!) ist, ob sich die Kosten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu den Kosten einer Behandlung mit Humaninsulin „lohnen“. Dies sollte das IQWiG in Zukunft auch in der Formulierung ihres Berichtes zum Ausdruck bringen.

Angesichts der angespannten finanziellen Situation im Gesundheitswesen ist gegen die Erhebung eines Kosten-Nutzen-Vergleiches zwischen Schweineinsulin⁴, Humaninsulin und Insulinanaloga ja gar nichts einzuwenden – vorausgesetzt, es werden alle mikro- und makroökonomische Kostenpositionen, z.B.

- Mehrkosten für Insulinanaloga
- Einsparungen aufgrund geringen Verbrauches
(These: Geringerer Verbrauch bei Insulinanaloga wg. geringer Mengen an Korrekturinsulin, da bei nicht-eingehaltenem Spritz-Ess-Abstand die postprandialen Glukosewerte nicht so hoch steigen)
- Kosten/ Einsparungen für additive Medikamente (Basalinsuline)
- Kosten/ Einsparungen für die höhere/ geringere Anzahl an Fehltagen aufgrund von Hypo-/ Hyperglykämien (sowohl mikroökonomisch als Kosten für die Krankenkasse als auch makroökonomisch als z.B. entgangene Gewinne des Arbeitsgebers)
- Kosten/ Einsparungen aufgrund höherer/ geringerer Anzahl an Krankenhausaufenthalten, Neueinstellungen, Kuraufenthalten
- Kosten/ Einsparungen aufgrund vorgezogener/ verspäteter/ vermiedener Arbeitsunfähigkeit (sowohl mikroökonomisch als Kosten für die Krankenkasse als auch makroökonomisch in Form von entgangenen Einnahmen des Sozialsystems (Rente, Pflegeversicherung, etc.) und des Staates (z.B. (Einkommens-) Steuern) und die mit den Insulinen verbundenen Nutzen für unterschiedliche Lebenssituationen (z.B. Schule, Sport, Schwangerschaft, Schichtarbeit, Reisetätigkeit, Pensionierung, etc.) und unterschiedliche Anwendergruppen (z.B. Diabetestypen 1/2/ Lada/ Moody/ Gestation, hohe/ niedrige Insulinsensibilität), z.B.

• **Wirkeintritt**

(schneller bei Insulinanaloga, daher kürzerer Spritz-Ess-Abstand notwendig, was insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Insulinempfindlichkeit für eine Integration in den Arbeitsalltag nötig ist)

• **Wirkdauer**

(kürzere Wirkdauer führt zu einem verringerten Risiko von überlappenden Insulin-Wirkkurven, deren Auftreten im Alltag schnell mal unberücksichtigt bleiben kann und damit zu Hypoglykämien führen)

• **Halbwertszeit bei intravenöser Applikation**• **Nutzung in Insulinpumpen**

¹ Alle Zitate in dieser Stellungnahme entstammen – soweit nicht anders angegeben – diesem Vorbericht A05/02.

Zudem wird der Begriff „Insulinanaloga“ in dieser Stellungnahme synonym zu „kurzwirksamen Insulinanaloga“ verwendet – in Singular wie Plural.

² Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) prüft Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und angemessene pharmazeutische Qualität der zugelassenen Medikamente und Produkte (http://www.bfarm.de/cn_042/nr_424276/DE/Arzneimittel/Arzneimittel-node.html_nnr=true)

³ Fertigarzneimittel dürfen in der Bundesrepublik Deutschland nur in den Verkehr gebracht werden, nachdem sie die zuständige Bundesoberbehörde gemäß § 21 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) zugelassen oder gemäß § 38 Abs. 1 AMG bzw. § 39a AMG registriert hat.

(http://www.bfarm.de/cn_042/nr_424276/DE/Arzneimittel/Arzneimittel-node.html_nnr=true)

⁴ Es ist auch nicht nachzuvollziehen gewesen, warum jahrelang (erfolgreich) versucht wurde, Patienten mit Schweineinsulin ohne medizinische Indikation auf teureres Humaninsulin umzustellen. Dass dieser Trend damals nicht hinterfragt wurde, wo sich die Wirkprofile dieser Insuline nicht einmal unterscheiden, ist ein unverzeihliches Versäumnis der gesetzlichen Krankenkassen, die es in der Hand gehabt hätten, Kostenexplosionen zu vermeiden. Stattdessen erlaubte der Gesundheitssektor (Politik, Ärzte, Apotheker, Krankenkassen) die vollständige Eliminierung des Schweineinsulins auf dem deutschen Markt, so dass sich besorgten Patienten mit einer Allergie gegen Humaninsulin auf teuren und umständlichen Wegen ihr lebenswichtiges Medikament aus dem Ausland besorgen müssen.

- Eingliederung der Patienten in den Arbeitsalltag (z.B. Geschäftsessen, Betriebsausflüge, s. Wirkeintritt/ Wirkdauer)
- Verbesserung des sozialen Umfeldes (spontane Essenseinladungen, Ausflüge, sportliche Betätigung, s. Wirkeintritt/ Wirkdauer)

vollständig berücksichtigt.

Die wahren Ziele des Vorberichtes hinter „Nutzen-Schaden-Abwägungen“ zu verschieben, ist nicht nur schlechter Stil, sondern eine Entwürdigung aller insulinpflichtigen (und somit auch zumeist zwangsweise gesetzlich versicherten) Patienten.

2.2) Anmerkungen zum Hintergrund des Vorberichtes

2.2.1) Langfristige Komplikationen (Seite 1f)

In dem Kapitel „Hintergrund“ trifft der Vorbericht eine wichtige grundsätzliche Aussage, auf die er sich im weiteren Verlauf bezieht. Insbesondere daher darf die hier fälschlicherweise getroffene Aussage

„Für die gestellte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte ist hingegen unklar bzw. umstritten, ob und inwieweit dies die Rate schwerwiegend mikro- und/ oder makrovaskulärer Ereignisse reduziert [5,6].“

nicht unwidersprochen bleiben:

- Es wird festgestellt, dass bekannte Studien⁵ die Geeignetheit einer langfristigen intensiven Blutzuckersenkung mit Insulin zur Reduzierung mikrovaskulärer Ereignisse nachgewiesen haben.
- Zudem wird angegeben, dass diese Studien insbesondere auf eine Reduktion postprandialer Blutzuckerwerte und den HbA1c ausgerichtet waren.
- Als Fazit wird im Vorbericht abgeleitet, dass der HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckereinstellung einen geeigneten Surrogatparameter für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstellt.
- gleichzeitig wird aber bestritten, dass die Senkung postprandialer Blutzuckerwerte die Rate schwerwiegender mikro- und/ oder makrovaskulärer Ereignisse reduziert.

Einem logischen Beweisverfahren kann diese Argumentation nicht standhalten. Wie schon aus dem Mathematikunterricht bekannt, gilt folgender Beweis: Wenn a gleich b und b gleich c, dann gilt auch a gleich c.

Adaptiert auf die Aussagen des Vorberichtes lautet die einzig logische Argumentation daher:

- Die Senkung des postprandialen Blutzuckers senkt (ceteris paribus) den HbA1c-Wert → aus a folgt b
- Die Senkung des HbA1c-Wertes reduziert mikrovaskuläre Ereignisse (s.o.) → aus b folgt c
- Die Senkung des postprandialen Blutzuckers reduziert die Anzahl/ Häufigkeit mikrovaskulärer Ereignisse → also folgt aus a auch c.

Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen⁶.

2.2.2) Nutzen-Schaden-Abwägung (Seite 2)

Den Beweis dafür, dass die Aussage

„Eine stärkere Blutzucker senkende Behandlung mit Insulin ist vor allem mit der Gefahr des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien verbunden [7].“

nicht zutreffend ist, erbringt der Vorbericht sogar knapp 100 Seiten später selber (Kapitel 6, Seite 103):

„Mit der in dem erwähnten systematischen Review [50] berichteten Studie von Zinman 1997 [70] liegt eine doppelblinde Kurzzeitstudie (12 Wochen-Cross-Over-Studie) vor, in der sich eine statistisch signifikant stärkere HbA1c-Senkung unter Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin zeigte (absolute Differenz: 0,34% HbA1c), ohne dass eine Zunahme schwerwiegender Hypoglykämien beobachtet wurde.“

2.3) Inhaltliche Würdigung der Ergebnisse des Vorberichtes

2.3.1) Studiendesign und Studienpopulation (Seite 16f)

Dauer der Insulinabhängigkeit

Die maximale Dauer der Insulinbehandlung vor Beginn der Studien verlangt die GVA-Studie mit mind. 5 Jahren. Die meisten, nämlich 4 Studien, verlangten eine Behandlungsdauer von nur zwei Monaten. Dies verzerrt die Aussagekraft der Studien grob, da die Honeymoonphase, in der ein Diabetiker noch eine zwar verminderte, aber eigenständige Insulinproduktion hat, bis zu 5 Jahren dauern kann.

Fazit: Aussagen aus diesen Studien sind somit nicht auf die Behandlung eines manifesten Diabetes mellitus übertragbar.

HbA1c-Werte

Nur eine Studie erwartete eine Begrenzung des HbA1c-Wertes auf unter 9%, 3 Studien eine auf nur unter 11% und vier Studien setzten überhaupt keine Begrenzung. Der Bereich von HbA1c-Werte zwischen 5% bis 6,5% war nur den Probanden vorbehalten, die explizit an der Studie für Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen teilnahmen. Ab einem HbA1c-Wert von 6,8% (entspricht einem durchschnittlichen Blutzucker von 140 mg/dl) kann man nicht mehr von einer euglykämischen Blutzucker-Einstellung sprechen. Außerhalb des euglykämischen Bereichs gerät der Typ1-Diabetiker in den Zustand der sog. Lipolyse, in dem das Fettsäure-Insulin-Gleichgewicht in den Zellen zu Ungunsten des Insulins verschoben ist. Da Insulin als Lipase-Hemmer wirkt, resultiert ein zu geringer Insulinspiegel in einem zu hohen Maß an gespaltenen Fettsäuren, die sich von innen an die Insulinrezeptoren andocken und diese somit für die Aufnahme weiterer Insulinmoleküle blockieren. Folge dieses chemischen Prozesses ist eine reduzierte Insulinempfindlichkeit, die ohne Gegenmaßnahmen in die Ketoazidose übergeht.

Dieser Zustand ist als systematischer Fehler in einer seriösen Studie auszuschließen. Dies ist allenfalls bei derjenigen Studie sichergestellt worden, die stattdessen einen anderen systematischen Fehler einschließt; nämlich den Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen.

⁵ Die bekanntesten Studien zu diesem Thema wurden fanden leider keine Erwähnung, daher soll dies hier geschehen: DCCT-Studie, s. http://www.diabetes-world.net/de/29360_vom_2.10.2006 und UKPD-Studie, s. http://www.diabetes-world.net/29362_vom_2.10.2006

⁶ Siehe Anhang 1-8

⁷ HbA1c [%] = (Blutglucose [mg/dl] + 06) / 22,2 gemäß <http://de.wikipedia.org/wiki/HbA1c> vom 2.10.2006

03/10 '06 00:01

☎+498981887474

Ute&D.Lindheimer

📄005

Auch die Therapieziele von unter 140 mg/ dl nüchtern und bis zu 180 mg/ dl postprandial (s. Seite 35f) unterstützen die geäußerte Kritik. Diese sind nämlich nicht (mehr) akzeptabel.

Fazit: Insofern sind die Aussagen der verbleibenden Studien nicht relevant.

Schulungsstand der Probanden

Keine Studie hebt darauf ab, wie es um das Wissen der Probanden hinsichtlich einer optimalen Insulin-Einstellung bestellt ist. Insbesondere bei denjenigen Probanden, die erst seit kurzem mit Insulin behandelt wurden, ist von einer höheren Fehlerrate in ihrer Behandlung auszugehen.

Desweiteren kann idealerweise nur dann eine Aussage zu der Überlegenheit eines Wirkstoffes einem anderen gegenüber getroffen werden, wenn beide unter optimalen Bedingungen eingesetzt werden; dazu gehört vor allem eine exzellente Patientenschulung.

Aus eigener Erfahrung und der meines diabetischen Freundeskreises kann ich trotz Insulinpumpe und Insulinanaloga viele jahrzehntelange schlechte Einstellungen nachweisen, die weder auf fehlenden Wissensdurst, mangelnde Disziplin oder Motivationslosigkeit zurückzuführen waren, sondern nachweislich auf die Uninformiertheit und Ratlosigkeit der behandelnden Diabetologen. Erst nach exzellenter, 100 Stunden Theorie und 30 Stunden Praxis umfassender Schulung im Diabetes-Dorf-Althausen bei Hr. Dr. Bernhard Teupe, deren Kosten in mehreren Fällen trotz vorliegendem Business-Case von den gesetzlichen Krankenkassen DAK und TTK teilweise oder vollständig nicht übernommen wurden, konnten die Patienten auf regelmäßig erreichte HbA1c-Werte von unter 6,0% eingestellt werden – wohl gemerkt ohne Änderung der Applikationsweise oder der verabreichten Insulinart und zudem zu geringeren Kosten als ehemals (weniger Insulinverbrauch, weniger Teststreifen, Absetzen von ACE-Hemmern wg. Mikroalbuminurie). Auch eine höhere Rate an Hypoglykämien wurde bislang nicht verzeichnet (Zeitraum von 2003-2006).

Insofern hilft das beste Insulin nicht, wenn der Patient damit nicht umzugehen weiß. Und um eine Vergleichbarkeit der Wirksamkeit eines Medikamentes einem anderen gegenüber erheben zu können, bedürfte es desselben Wissensstandes, worauf in den Studien offensichtlich nicht geachtet wurde.

Insbesondere die hohen zulässigen HbA1c-Werte von bis zu 11% weisen eindeutig darauf hin, dass die Probanden entweder nicht geschult waren –sonst hätten sie nicht solch schlechte Werte– oder aber nicht an einer optimalen Einstellung ihres Diabetes interessiert waren. In diesem Fall hätten sie auf gar keinen Fall an der Studie teilnehmen dürfen, da hier ein unkontrollierbarer Fehler eingebaut wurde.

Fazit: Ohne Berücksichtigung dieses Kriteriums sind die Aussagen der untersuchten Studien nicht verwertbar.

Spritz-Ess-Abstand & Therapieanpassungen

Der Spritz-Ess-Abstand hängt neben der Wirkkurve des applizierten Insulins von der Insulinempfindlichkeit eines Patienten ab, die wiederum von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, die nachfolgend erläutert werden.

Hauptkritikpunkt bei den untersuchten Studien ist vor allem die grobe Verallgemeinerung von Empfehlungen zu Spritz-Ess-Abständen, die in darin gipfelt, bei der Anwendung von Insulinanaloga gar keinen einzuhalten. Dass dies grundfalsch ist, vertritt ja auch der Vorbericht auf Seite 102: „Zusammenfassend fehlen überzeugende Belege dafür, dass ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung kurzwirksamen Humaninsulins, nicht aber bei der Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga erforderlich ist.“

Gewicht (BMI)

In allen Studien lag der BMI der Probanden im Durchschnitt bei 23-25, was dem allgemeinen Verständnis nach bereits an der Grenze zum Übergewicht liegt. Für die Studien hätte diesem Aspekt im Rahmen der Therapie Rechnung getragen werden müssen. Allgemein gilt, dass ein Mensch je mehr er wiegt, desto weniger sensibel auf Insulin reagiert.

Insulingesamtmenge

Die Menge des verabreichten Insulins hat Auswirkung auf die Insulinempfindlichkeit des Patienten: Je mehr Insulin er über mehrere Tage hinweg verbraucht (z.B. wegen weniger Bewegung, mehr Essen), desto mehr lässt seine Sensibilität nach. Je weniger ein Patient über mehrere Tage hinweg verbraucht (z.B. wegen mehr Bewegung, weniger Essen), desto sensibler reagiert er auf Insulin. Dies nennt man Down- und Up-Regulation.

Biorythmus

Die Insulinempfindlichkeit richtet sich nach der Tageszeit der inneren Uhr, die sich nach der Ausschüttung und Wirkung von Cortison und Wachstumshormonen richtet. Dies hängt von dem Zeitpunkt des Einschlafens ab und verschiebt sich insofern v.a. bei Schichtarbeitern und Transatlantik-Reisenden. Bei einem Einschlafzeitpunkt von ca. 23 Uhr ist davon auszugehen, dass die Insulinsensibilität gegen 6 Uhr am geringsten ist (sog. Dawn-Phänomen), gegen Mittag wieder steigt, gegen Nachmittag noch mal absinkt (sog. Dusk-Phänomen) und zur Nacht am stärksten ist.

Hormonzyklus

Bei Einsetzen der Menstruation erhöht sich die Insulinempfindlichkeit soweit, dass die Basalrate direkt gesenkt werden kann, um Hypoglykämien vorzubeugen. Während der Schwangerschaft hingegen sinkt die Insulinempfindlichkeit zunehmend –wenngleich es Unterschiede gibt, je nachdem, ob es sich um ein männliches oder weibliches Baby handelt– so dass die Basalrate und das Bolusinsulin hier gesteigert werden müssen.

Lipolyse

Wie bereits erklärt, kommt es im Zustand der Lipolyse zu einer krankhaften Insulin-Desensibilisierung.

Vor dem Hintergrund dieser wenigen, aber alleine schon recht diffizilen Parameter lässt sich festhalten, dass Therapieanpassungen sowohl bzgl. der Gabe des Basalinsulins als auch bzgl. der Gabe von Bolus- oder Korrekturinsulin jederzeit vorgenommen werden können müssen, um eine gute Einstellung zu gewähren. Insbesondere bei Lebensmitteln mit einem geringen glykämischen Wert (z.B. Nudeln) gehört zu einer guten Therapie dazu, bei Insulinanaloga nach drei Stunden die vorherige Mahlzeit nach zu insulinieren. Statt die gesamte Menge an Insulin vor dem Essen zu geben und dann in eine Hypoglykämie zu geraten, da die Wirkkurven von Insulinanalogen und Essen nicht deckungsgleich sind, wird die Insulindosis auf zweimal verabreicht. Dieses Vorgehen wurde jedoch durch die meisten Studien untersagt. Lediglich eine Studie ließ dies zu und wurde diesbezüglich im Vorbericht kritisiert. Im Gegenteil, die Autoren bemängeln an offenen kontrollierten Studien allgemein die Verzerrungsmöglichkeit (s. Seite 101). Dadurch wird eine deutliche Unkenntnis einer guten Therapieeinstellung seitens der Berichtersteller deutlich.

Ute Lindheimer, 10/2/2006

Seite 3/5

03/10 '06 00:02

☎+498981887474

Ute&D.Lindheimer

☒ 006

Fazit: Aufgrund grober Vereinheitlichungen der von den Studien aufgeführten Therapien sind die Aussagen für die Realität nicht anwendbar.

Insulin-Applikation

Eine Studie mit dem Ziel, die Überlegenheit eines Medikamentes einem anderen gegenüber zu beweisen, sollte alle eventuellen, auch systematischen, Fehler vermeiden. Für die Untersuchung von Insulinanaloga gg. Humaninsulin hieße dies, dass die Behandlung der Patienten in allen Fällen nur mit dem jeweils ausgesuchten Insulin hätte stattfinden dürfen. Um dies realitätsnah umzusetzen, hätten demnach alle Patienten die Medikamente nur über eine Insulinpumpe appliziert bekommen können. Einzig dann hätte man die Blutzucker-Entwicklungen einzig und alleine auf das jeweils untersuchte Medikament zurückführen können.

Fazit: Die Aussagen der Studien können nicht auf das untersuchte Medikament alleine zurückgeführt werden.

2.3.2) Ergebnisse zu Therapiezielen (Seite 47ff)

Ausmaß der Blutzuckersenkung (Seite 51ff)

Insbesondere aufgrund der zuvor aufgeführten Kritikpunkte zu HbA1c-Werten und Schulungsstand der Probanden können hier überhaupt keine Aussagen getroffen werden. Es liegt sogar nahe, dass die Kurzzeit-Ergebnisse eher valide sind als die Langzeit-Ergebnisse, da anzunehmen ist, dass die Probanden sich ihrer Therapie in den ersten Monaten mit mehr Motivation und Disziplin gewidmet haben als das langfristig durchzuhalten ist, wenn die Therapie an sich nicht optimal ist – worauf die hohen und nicht zu tolerierenden HbA1c-Werte durchweg hinweisen.

Nächtliche bzw. frühmorgendliche Hypoglykämien (Seite 61ff)

Dieses Kriterium als eine Größe zur Beurteilung des Schadens von Insulinanaloga heranzuziehen (s. Seite 68), ist medizinisch nicht nachvollziehbar, sondern zeugt von absoluter Unkenntnis der Sachlage. Insbesondere bei der gegebenen Wirkdauer von Insulinanaloga (bis zu 3 Std.) müsste sich ein Patient ja noch um 2.00 Uhr nachts eine Insulindosis geben, um eine frühmorgendliche Hypoglykämie aufgrund des Insulinanalogons zu erleiden. Selbst bei einer Injektion von Humaninsulin müsste diese bereits noch um 23.00 Uhr stattfinden – wobei gleich der Vorteil des Insulinanalogons deutlich wird – die kürzere Wirkdauer.

Eher sind solche Ereignisse doch wohl auf die Basalrate oder die Ernährung zurückzuführen. Eine Basalrate, die auf fettest Essen am Abend ausgelegt ist, führt unweigerlich zu einer Hypoglykämie sollte das Essen einmal recht fettarm ausfallen. Auch die Konsumtion von Alkohol ist ein üblicher Risikofaktor für nächtliche Unterzuckerungen.

Fazit: Den Insulinanaloga kann jedenfalls keinesfalls eine Verursachung von nächtlichen Hypoglykämien nachgesagt werden. Insgesamt ist dies Kriterium kein valides zur Schadensbewertung von Insulinanaloga noch von Humaninsulinen.

Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit (Seite 75ff)

Wie im Vorbericht richtigerweise kritisiert wurde, werden nur in drei Studien überhaupt Erhebungen gemacht zur Verbesserung der Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit. Damit ist das Feld des eher subjektiven Nutzens eines Insulintyps durch die Patienten nicht abgedeckt. Und auch das Feld des objektiven Schadens eines Insulintyps durch den Patienten wird nicht abgedeckt, wäre aber zu untersuchen.

Der Vorbericht stellt auf Seite 102 sehr richtig und mit Literaturverweisen begründet fest, dass „das Ziel eines möglichst niedrigen postprandialen Blutzuckerwert zur Vorgabe eines vergleichsweise langen Spritz-Ess-Abstandes auch bei Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga zwingen würde“. Breits auf Seite 1 wird die Aussage getroffen, dass „Insulinanaloga (...) bei subkutaner Gabe schneller resorbiert werden [1]. Damit wird ein rascherer Wirkeintritt mit initial höherer Wirkung, daraus resultierenden niedrigeren postprandialen Blutzuckerwerten und insgesamt kürzerer Wirkdauer erreicht [1,2].“ Einzige logische Konsequenz der gegebenen Wirkkurven kann doch nur sein, dass der Spritz-Ess-Abstand relativ zu seinem verkürzten Wirkeintritt und seiner verkürzten Wirkdauer zu halbieren ist. Dass ein kürzerer oder (je nach Insulinempfindlichkeit und Tageszeit) gar völlig entfallender Spritz-Ess-Abstand von den Probanden als außerordentliches Gewinn an Lebensqualität¹ erachtet wurde, liegt der Vorbericht jedoch sinnwidrig dahingehend aus, dass diese Erleichterung nicht auf das Insulinanalogon zurückzuführen gewesen sei². Da stellt sich aber doch die offensichtliche Frage, worauf denn dann, wenn nur die Insulinanaloga in der Lage sind, den Spritz-Ess-Abstand zu verkürzen ohne dass der Patient einen Anstieg seines postprandialen Blutzuckers zu befürchten hat?

Um an dieser Stelle noch mal auf den Aspekt der Schadensbetrachtung zurückzukommen, ist hier noch mal auf die bereits unter 2.1) festgestellten Aspekte eines selbstbestimmten, berufstauglichen und sozial eingebundenen Alltages zu verweisen. Aus meiner eigenen Erfahrung als Managerin einer großen, international tätigen Unternehmensberatung kann ich deutlich nachweisen, dass ich in meiner Karriere und Kundenbeziehung nachweislich geschädigt würde, müsste ich als insulinresistenter Diabetiker mit Humaninsulin einen mitäglichen Spritz-Ess-Abstand von 20 Minuten und einen abendlichen Spritz-Ess-Abstand von einer halben Stunde einhalten. Da bei den häufigen Restaurantbesuchen zuvor nicht absehbar ist, wie viel BE's das Essen tatsächlich enthält, noch zuvor zu erahnen ist, wie lange das Restaurant benötigt, um das Essen zu servieren, hätte ich als nur folgende Alternativen:

Bei Bestellung spritzen und das Risiko einer Hypo- oder Hyperglykämie in Kauf nehmen
Direkt vor dem Essen spritzen und garantiert einen erhöhten postprandialen Blutzucker in Kauf nehmen
Fertiges Essen mitnehmen, idealen Spritz-Ess-Abstand einhalten und auf die Kunden- und Kollegen-Kontakte zur Förderung der Arbeitsatmosphäre und zum Informationsaustausch verzichten

Die ersten beiden Alternativen sind medizinisch nicht tragbar und die letzte ist nicht sozialverträglich.

Eine Lösung bietet hier nur ein entsprechendes Insulinanalogon, welches den Spritz-Ess-Abstand verkürzt und somit den postprandialen Anstieg nicht so hoch ausfallen lässt wie das Humaninsulin, selbst dann nicht, wenn erst kurz vor dem Essen insulinisiert wird. Zudem fällt es weder auf, noch wird das Essen ungenießbar, wenn man zu Beginn etwas wartet

¹ „In der Gesamtschau zeigt sich in beiden Subpopulationen der Studie 035 ein statistisch signifikanter Effekt auf die Zielgrößen der Behandlungszufriedenheit.“ (s. Seite 81)

² „Der Effekt ist wesentlich auf Items zurückzuführen, die die Annehmlichkeit und/oder Flexibilität der Behandlung beschreiben. Gerade bei diesen Zielgrößen ist durch die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes ein Effekt zu erwarten, so dass sich auf Grund des Studiendesigns (Spritz-Ess-Abstand nur in der Humaninsulin-Gruppe vorgegeben) nicht ablesen lässt, ob der beobachtete Unterschied auf diese Vorgabe oder tatsächlich auf das verwendete Insulin zurückzuführen ist.“ (s. Seite 81)

03/10 '06 00:03

☎+498981867474

Ute&D.Lindheimer

007

und durch langsames Essen evtl. noch weitere 5 Minuten Spritz-Ess-Abstand „herausschinden“ kann – bei 20 Minuten unter Humaninsulin ist das Essen kalt und die Kollegen schon wieder gegangen, sollte man dies versuchen.

3) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

3.1 Anmerkungen zum Projektablauf (Seite 6)

Angesichts der Tatsache, dass den Medizinern des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei personell und finanziell ausreichender Versorgung ein Zeitraum von 18 Monaten (vom 22.02.2005 – 28.08.2008) zur Verfügung stand, die vorhandenen Studien zu scannen und zu bewerten, gemahnt der Zeitraum von nur 4 Wochen, in dem jetzt die Betroffenen, die im Falle der Patienten Laien im Bereich medizinischer Studien und statistischer Methoden sind und die –wenn überhaupt– rein ehrenamtlich und somit ohne jeglichen finanziellen Hintergrund organisiert sind, eine Stellungnahme zum vorliegenden Vorbericht abgeben „dürfen“ doch eher an das sprichwörtliche Feigenblatt denn an das ehrliche Interesse an einem Diskurs mit den betroffenen Parteien (Patienten, Ärzten, Apothekern, Herstellern, Krankenkassen).

Um das für einen solchen wie den hier vorliegende Vorbericht eingesetzte Steuergeld (groteskerweise derjenigen, die aufgrund der jetzt ausgesprochenen Empfehlung zukünftig ihr lebenserhaltendes Medikament aus eigener Tasche finanzieren sollen) effizient einzusetzen, wäre ein gemeinsames Vorgehen mit den betroffenen Parteien angebracht gewesen; so z.B. bereits bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien der zu untersuchenden Studien. Dass dies nicht geschehen ist, zeigt bereits ein eklatantes Missverhältnis der Kosten-Nutzen-Relation beim Vorgehen der Erstellung dieses Vorberichts und lässt Zweifel an der Befähigung des QWiGs aufkommen. Kosten-Nutzen-Relationen praxisrelevant zu beurteilen. Dieser Zweifel erhält insbesondere dadurch weitere Nahrung, dass zwar auf Seite 41 des Vorberichts festgestellt wird, dass „alle neun Studien (...) grobe Qualitätsmängel“ (#1, Kap.5.2.2) aufweisen, diese Feststellung jedoch nicht dazu führt, den Vorbericht damit zu beenden – und das obwohl auf Seite 13 definiert wird, dass „Bei „groben Mängeln“ (...) die Gesamtaussage der Studie in Frag zu stellen“ ist (#1, Kap.4.3). Bereits zu diesem Zeitpunkt wäre die Konsequenz zu ziehen gewesen, dass aufgrund der fehlenden Datenbasis die Frage nach dem Nutzen kurzwirksamer Insulinanaloga nicht zu beantworten ist, und es wäre Zeit und Geld für weitere 106 Seiten zu sparen gewesen.

3.2 Anmerkungen zur Methode (Seite 7ff)

Dieses unser Steuergeld hätte sinnvoller Weise Eingang finden sollen in eine methodisch einwandfreie Studie mit den unter Kapitel 2.1) bereits formulierten Zielen und Bewertungskriterien.

3.2) Anmerkungen zur Behandlung der Stellungnahmen

Es wird im Leitfaden mitgeteilt, dass „substanzielle Stellungnahmen (...) im Anhang des Abschlussberichts veröffentlicht“ werden. Leider konnte mir auf meine Frage danach, was unter „substanziell“ zu verstehen ist, keine zufrieden stellende Auskunft gegeben werden, da nur auf die formalen Kriterien in Leitfaden und Formblatt verwiesen wurde. Bitte sehen Sie für die Details der e-Mail-Kommunikation Anhang 7 ein, worin ich meine Argumentation bzgl. der Verwendung des Begriffes „substanziell“ bereits dargelegt hatte. Da diese meine Stellungnahme alle mir genannten formalen Kriterien erfüllt, erwarte ich die entsprechende Berücksichtigung.

ANHÄNGE

Anhang 1

Wichtige Blutzuckerwerte mißt man postprandial, Ärzte Zeitung, 09.06.2005,

<http://www.aerztezeitung.de/docs/2005/06/09/104q1201.asp?cat=medizin/diabetes> vom 02.10.2006

Anhang 2

The importance of after-meal glucose control in preventing diabetes complications; Ceriello A, Hanefeld M, Leitner L, et al.: Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med 164:2090-2095, 2004,

<http://www.diabetes.org/diabetes-research/summaries/ceriello-postprandial.jsp> vom 02.10.2006

Anhang 3

Fasting and after-meal glucose levels and cardiovascular disease; Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study, by F. Cavalot and colleagues. J. Clin Endocrinol Metab 91:813-819, 2006,

<http://www.diabetes.org/diabetes-research/summaries/cavalot-fasting-cvd.jsp> vom 02.10.2006

Anhang 4

Glucose level after a meal affects heart health; Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, et al.: Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. Circulation 112:179-184, 2005,

<http://www.diabetes.org/diabetes-research/summaries/scognamiglio-glucose-level.jsp> vom 02.10.2006

Anhang 5

Postprandial glucose regulation and diabetic complications; Antonio Ceriello, MD; Markolf Hanefeld, MD, PhD; Lawrence Leiter, MD, FRCP, FACP; Louis Monnier, MD; Alan Moses, MD; David Owens, MD; Naoko Tajima, MD, PhD; Jaakko Tuomilehto, MD, MpoLSc, PhD; for the International Prandial Glucose Regulation (PGR) Study Group. Arch Intern Med. 2004; 164:2090-2095, <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/164/19/2090?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=%22Postprandial+Glucose+Regulation+and+Diabetic+Complications%22&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT> vom 02.10.2006

Anhang 6

Meet the Researcher, AGE formation and RAGE activation underlie metabolic memory in diabetic neuropathy; Eva Feldman, MD, PhD (University of Michigan); Ann Arbor, <http://www.diabetes.org/diabetes-research/researcherinfo.jsp?researcher=465> vom 02.10.2006

Anhang 7

Kopie der e-Mail-Kommunikation mit Hr. Dr. med. Thomas Kaiser, Ressortleiter Arzneimittelbewertung, IQWiG

Ute Lindheimer, 10/2/2006



Seite 5/5

30. Joachim Manz

Adresse:

Am Eichenhain 110
13465 Berlin

Stellungnahme: Manz – Seite 1 von 2

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

25.09.2006

Stellungnahme A05-02

„Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1“

1.) Im Vorbericht fehlende Originalstudien

2.) Anmerkungen zu Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

Studienauswahl:

Es werden lediglich 6-Monatsstudien akzeptiert (EMA-Kriterien) was beispielsweise von der Studienauswahl bei der Stellungnahme zu inhalativem Insulin abweicht. Welchen Grund gibt es dafür?

Mitogenität der Analoga:

Hier bezieht sich das IQWiG auf eine Arbeit von Kurtzhals et al. (2000), deren Befunde in einer Weise interpretiert werden, die von der Diskussion der Originalarbeit zu entnehmenden Wertung der Befunde abweicht. Die in der Nationalen Versorgungsleitlinie enthaltene Aussage zur Mitogenität der Analoga ist eine Vorsichtsmaßnahme, die – wie auch vom IQWiG eingeräumt – nicht wissenschaftlich begründet ist. Keinesfalls darf unterstellt werden, dass die Deutsche Diabetes Gesellschaft von einer Mitogenität der Analoga ausgeht. (Verweis auf Diabetes Stoffwechsel und Herz, 15:73-80, 2006)

Verblindung:

Als Mangel wird die fehlende Studienverblindung angesprochen. Nach heutigem Kenntnisstand ist es schwer möglich, längerfristige Insulinstudien – insbesondere nach erteilter Zulassung – verblindet durchzuführen. Jeder Studienteilnehmer müsste mehrfach täglich Placebo injizieren. Es gibt keine Ethikkommission, die eine solche Studie genehmigen würde.

Postprandialer Glucoseanstieg als eigenständiger Risikofaktor:

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG stützt sich ausschließlich auf Studien und Zielgrößen, die den pathophysiologischen Vorteil der Insulinanaloga nicht erfassen können.

Die Tatsache, dass Insulinanaloga infolge ihrer Kinetik eine physiologischere Wirkung als konventionelle Altinsuline haben, wird nicht hinreichend berücksichtigt – insbesondere angesichts der Tatsache, dass die postprandialen Glucosekonzentrationen als eigenständiger Risikofaktor für diabetische Spätkomplikationen gut etabliert sind. Siehe auch Kann et al. in der Anlage.

Individualität der Arzt-Patientenbeziehung:

Die Option, zwischen verschiedenen Insulintherapieregimen zu wählen, ist die Chance für den Arzt, die Behandlung an die jeweilige Situation des Patienten anzupassen. Dies drückt sich in einer Verbesserung der Lebensqualität der behandelten Patienten aus. Der Bericht räumt durchaus ein, dass dies für die Analoga in verschiedenen Studien gezeigt wurde. Diese Befunde sind unbestreitbar publiziert und haben einen peer-review Prozess angesehener internationaler Zeitschriften durchlaufen und überstanden. Das IQWiG lässt nun die Validität dieser Befunde in Frage stellen.

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

In der Präambel des Berichts legt das IQWiG dar, dass dieser Bericht unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt wurde, bei denen laut Feststellung eines dreiköpfigen Gremiums keine Interessenkonflikte festgestellt wurden. Es ist nicht aus dem Bericht ersichtlich, wer diese drei Köpfe sind, und nach welchen Kriterien dieses dreiköpfige Gremium besetzt wurde. Es ist auch nicht ersichtlich, welche Qualifikationen ein Mitglied dieses Gremiums vorweisen muss. Schließlich ist der vorliegenden Stellungnahme nicht zu entnehmen, wer die Sachverständigen sind, die sich beteiligt haben. Es wäre jedoch zweckdienlich, wenn alle an der Erstellung des Berichts beteiligten Personen über ihre eigene Erfahrung zur Planung und Durchführung klinischer Studien offen legen würden, damit sich der Leser ein Bild über die praktische Kompetenz der Sachverständigen machen kann.

Kriterien, die weltweit Standard sind – nämlich ein fehlendes Hormon möglichst natürlich zu ersetzen, d.h. so zu verabreichen, dass möglichst die Wirkung des Hormons bei Stoffwechselgesunden nachgeahmt wird – wurden nicht berücksichtigt.

31. Dr. med. Ludwig Merker

Adresse:

Diabetes- und Nierenzentrum
Florastr. 8
41539 Dormagen

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Diabetes Mellitus Typ 1, Projekt a05-02“

Zu dem oben genannten Vorbericht nehme ich wie folgt Stellung:

1. Der Vorbericht weist massive methodische Fehler auf. Bestimmte Patientengruppen sind in der Stellungnahme nicht berücksichtigt. Daher muss die daraus resultierende Zusammenfassung folgerichtig zu fehlerhaften Ergebnissen kommen.

Begründung: Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen sind nicht als Ausnahmeindikation vorgesehen. Diese und Patienten z.B. mit Leberschäden haben eine deutlich veränderte Pharmakokinetik bei der Gabe von subkutanem Insulin. Hierzu gibt es keine prospektiv randomisierten kontrollierten Studien. Ich konzentriere mich schwerpunktmäßig auf Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen, da mir diese aus dem Alltag heraus besser bekannt sind. In mehreren Untersuchungen zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik erfolgten so genannte euglykämische Clamps, wo die Arbeitsgruppe von Heinemann und Rave feststellen konnte, dass die subkutane Verabreichung von Normalinsulin bei Menschen mit Nierenfunktionseinschränkung derjenigen von NPH-Insulin gleicht, die Gabe von subkutanen Insulinanalogs (hier Humalog) zeigte eine ähnliche Wirkungskurve wie die Gabe von regulärem Humaninsulin. Für die Behandlung von Menschen mit Nierenfunktionseinschränkungen muss allerdings kurzwirksames Insulin verfügbar sein, die Behandlung von diesen Patienten mit funktionell wertigem Verzögerungsinsulin wird den Einsprüchen einer normnahen Stoffwechseleinstellung nicht gerecht. (siehe Anlage 1)

2. Der methodische Fehler zu 1.) konnte nur geschehen durch sachunrichtige Anwendung und Nicht-Berücksichtigung der Grundlagen der evidence based medicine nach David Sackett. Dieser so genannte Begründer der Evidenz basierten Medizin hat in zahlreichen Arbeiten immer wieder betont, dass die Expertise des Arztes durch die beste verfügbare externe klinische Evidenz durch systematische Untersuchungen integrativ behandelt werden muss. Dies kommt in den Ausführungen, auf die sich diese Stellungnahme bezieht, nicht vor. Die Begründung hierfür findet sich unter anderem in dem unter 1.) genannten Punkt. Daher muss folgerichtig die Schlussfolgerung falsch sein, da der methodische Ansatz nicht den Grundlagen der evidence based medicine entspricht. Ich verweise diesbezüglich auf das beigefügte Editorial aus dem British Medical Journal von 1996, die Punkte sind dort im Einzelnen aufgeführt. (Anlagen 2,3)

3. Die mögliche Argumentation, dass wegen der Analogie zur regulärem Insulin kein möglicher Nutzen für Insulinanaloga vorhanden sei und somit Mehrausgaben für Insulinanaloga nicht begründbar seien, geht methodisch ins Leere, da Analogpräparate nicht der Grund für Mehrausgaben sind. Zum Beleg hierfür verweise ich auf eine Studie des Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung, veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt Jahrgang 103 Heft 38 vom 22. September 2006. (Anlage 4)

4. Aus dem bisherigen Vortrag unter Bezugnahme auf das Fazit des Vorberichtes ist festzuhalten, dass die Sachargumentation, dass Insulin Lispro bei Patienten ohne ein über das übliche Maß hinaus gehende erhöhtes Hypoglykämierisiko gegenüber Humaninsulin keinen Zusatznutzen habe, ethisch wie ärztlich nicht vertretbar ist. Jede Hypoglykämie, die durch ärztliche und/oder therapeutische Maßnahmen vermieden werden kann, stellt einen Zusatznutzen für den Patienten dar. In der gesamten argumentativen Kette des Instituts bleibt der individuelle Zusatznutzen des Patienten ebenso unberücksichtigt wie der eben dargestellte ethisch-moralische Grundsatz. Daher muss ich vermuten, dass die Stellungnahme nicht hinreichend durch praktisches ärztliches Wissen untermauert ist. Dieses wiederum stellt, um in der argumentativen

Stellungnahme: Merker – Seite 2 von 5

Sachrichtigkeit des unter 1.) Genannten zu bleiben, einen groben Verstoß gegen die Grundlagen der Evidenz basierten Medizin dar und ist somit weder zu tolerieren noch in Bezug auf den Einzelfall hinzunehmen. Die daraus gezogenen Schlüsse können für den Einzelfall ein nicht vertretbares medizinisches Risiko darstellen und sind daher abzulehnen.

5. Im Folgenden weise ich darauf hin, dass mir die Daten von zahlreichen Patienten vorliegen, wo die Umstellung von regulärem Insulin auf kurzwirksame Insulinanaloga einen vom Patienten bestätigten und von ihm als auch von mir objektivierbaren Rückgang von Unterzuckerungen geführt hat. Die sich aus dem Vorbericht ergebende Konsequenz einer Rückumstellung würde zu einer Erhöhung von Hypoglykämien führen. Hierdurch wären diese Patienten unter Umständen vital gefährdet, könnten die bereits aus der Senkung der Unterzuckerungen resultierenden Maßnahmen der allgemeinen Lebensführung als auch Tätigkeiten am individuellen Arbeitsplatz nicht mehr wahrnehmen. Die sich hieraus ergebenden sozial medizinischen Konsequenzen für den Einzelfall als auch für die Gesellschaft sind erheblich, die sich hieraus ergebenden haftungsrechtlichen Ansprüche bleiben unklar.

Ich zitiere daher aus meinen Krankenunterlagen folgende Einzelpatienten, die ich zum Zwecke des Datenschutzes mit nur von mir entschlüsselbaren Zahlen anonymisiert habe. Ich versichere die Willkürlichkeit der Auswahl, eine Selektion fand nur anhand der Arzneimittel-Umstellung statt.

Patienten-Nr. 4342:

Männlich, Behandlung mit regulärem Insulin (Actrapid), hierunter vier Unterzuckerungen im Durchschnitt pro Monat. Erhebliche Einschränkung bei sportlicher Betätigung, Blutzucker wird bewusst hoch gehalten, HbA1c 7,0. Wegen der Unterzuckerung Umstellung auf Novorapid. Hierunter treten keine Unterzuckerungen mehr auf, der HbA1c wird mit 6,3 % festgestellt. Der Patient kann alltagsüblichen Tätigkeiten wieder voll nachgehen.

Patienten-Nr. 4668:

Weiblich, Behandlung mit Actrapid, zusätzlich Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin), HbA1 9,0, erhebliche Neigung zu Unterzuckerungen, der HbA1c wird bewusst aus Angst vor Unterzuckerungen hoch gehalten. Umstellung auf prandiale Gabe von Novorapid unter Beibehaltung des Verzögerungsinsulins, hierunter sinkt der HbA1c auf 7,6, Patientin fühlt sich leistungsfähiger, kann die alltagsüblichen Tätigkeiten ohne relevante Hypoglykämiezunahme durchführen.

Patienten-Nr. 405:

Weiblich, Behandlung mit Actrapid, hierunter HbA1c 8,0 %, eine Unterzuckerung mit Blutzuckerwerten zwischen 30 und 40 mg/% pro Woche. Umstellung auf Novorapid, übrige Therapie unverändert. Hierunter sinkende Hypoglykämiefrequenz auf eine Hypoglykämie etwa alle vier Wochen, was die Patientin als deutliche Erleichterung empfindet.

Patienten-Nr. 2642:

Weiblich, Vorstellung mit Actrapid zu den Mahlzeiten, HbA1c 7,2 %, ca. eine Unterzuckerung pro Woche, meist nach Sport oder körperlicher Betätigung. Über vier Jahre hinweg Versuch der Therapieoptimierung und Schulung, Senken der Hypoglykämiefrequenz nach Umstellung von Actrapid auf Novorapid auf etwa eine Unterzuckerung mit minimal 60mg% pro Monat. Die Patientin fühlt sich wieder voll rehabilitiert.

Patienten-Nr. 3183:

Männlich, Vorstellung mit Huminsulin normal, HbA1c 7,9 %, Unterzuckerungsfrequenz alle vier Tage zu unterschiedlichen Zeiten. Umstellung auf Novorapid, hierunter treten keine Unterzuckerungen mehr auf. Der Patient kann allen alltagsüblichen Situationen gerecht werden.

Patienten-Nr. 4765:

Männlich, Vorstellung mit Huminsulin normal, HbA1c 6,4 %, Unterzuckerungen dreimal pro Woche mit Werten um 35 mg%. Beruf Gartenbauer. Umstellung auf Novorapid, hierunter Senkung

Stellungnahme: Merker – Seite 3 von 5

der Hypoglykämiefrequenz auf etwa eine Hypoglykämie alle vier Wochen, Patient kann auch der Arbeit wieder vollschichtig nachgehen.

Patienten-Nr. 5945:

Männlich, Vorstellung mit abendlichen und nächtlichen Unterzuckerungen bei einer Frequenz von einer bis zwei pro Woche und einem HbA1c von 8,3 % unter einer Therapie mit Insuman Komb, Umstellung auf Humalog und Huminsulin basal. Hierunter absinken des HbA1c auf 7,1 %, es treten keine Unterzuckerungen mehr auf, der Patient ist gut rehabilitiert.

Patienten-Nr. 4265:

Männlich, Vorstellung mit Insulin Monotard und Insulin Actrapid, HbA1c 10,7 %, Diabetesdauer 27 Jahre, Spätsyndrom, Unterzuckerungsfrequenz drei pro Woche, Umstellung auf Novorapid präprandial, Absenkung des HbA1c auf 7,3, Unterzuckerungen mit einer Frequenz von maximal einer alle drei Monate, Stabilisierung der Folgeerkrankungen, guter Rehabilitationserfolg.

Patienten-Nr. 4165:

Weiblich, Vorstellung mit Insulin Actrapid und Protaphan, HbA1c 10,4 %, Unterzuckerungsfrequenz einmal pro Monat, HbA1c wird hoch gehalten, um keine Unterzuckerungen zu bekommen. Umstellung auf Novorapid, hierunter Senkung der Unterzuckerungsfrequenz und beginnende Absenkung des HbA1c, Patientin fühlt sich subjektiv besser als der objektive Befundkomplex es schon nachvollziehen lässt.

Patienten-Nr. 4094:

Männlich, Diabetesdauer 22 Jahre, HbA1c 8,1 %, seltene Unterzuckerungsfrequenzen unter Huminsulin Profil 2. Sehr strenge Tagesregulierung aus Angst vor Unterzuckerungen, HbA1c wird aus Angst vor Unterzuckerungen so gehalten. Umstellung auf Humalog und Huminsulin basal, Senkung des HbA1c unterzuckerungsfrei auf 6,0 %, Patient alltagsüblich endlich belastbar, fühlt sich deutlich flexibler im Alltag. Kann seinem Beruf jetzt problemlos nachgehen.

Patienten-Nr. 4038:

Männlich, Vorstellung mit HbA1c 9,0 % unter Insulin Actrapid und Semilente, Unterzuckerungsfrequenz zwei pro Woche, Fußball spielender Hauptschüler, Umstellung auf Protaphan, später Umstellung auf Novorapid, hierunter hypoglykämiefrei und HbA1c 6,6 %. Endlich problemlose Anpassung von Insulin und Nahrung an den Sport möglich. Patient kann mittlerweile Schichtarbeit machen.

Patienten-Nr. 3846:

Weiblich, Vorstellung mit Insulin Protaphan und Actrapid mit HbA1c 8,3 %, Hausfrau, Bürokauffrau in Teilzeit mit 2 kleinen Kindern. HbA1c aus Angst vor Unterzuckerungen hoch gehalten. Beginnende Folgeschäden zwingen jetzt zur Dosisoptimierung, diese gelingt erst nach Umstellung von Actrapid auf Novorapid, hierunter hypoglykämiefreier HbA1c von 5,9 %, Patientin kann den alltagsüblichen Belastungen vollumfänglich gerecht werden, ihr Gewicht halten und fühlt sich gut rehabilitiert.

Patienten-Nr. 3794:

Männlich, Erstvorstellung mit frisch manifestiertem Diabetes, HbA1c 12,1 %, Einstellung auf Actrapid und Protaphan. Hierunter anfangs gute Einstellung, später Anstieg des HbA1c auf 12,5 %, unter niedrigerem HbA1c etwa alle ein bis drei Wochen Hypoglykämien. Umstellung auf Novorapid, hierunter entfallen die Zwischenmahlzeiten, die der Patient nicht halten kann, Absenkung des HbA1c in den einstelligen Bereich. Patient fühlt sich subjektiv deutlich besser, kann Sport machen und den üblichen täglichen Belastungen als Schüler nachgehen.

Patienten-Nr. 3639:

Weiblich, Vorstellung mit Insulin Actrapid und Protaphan, hierunter Hypoglykämiefrequenz von vier bis fünf pro Woche, teilweise mit Fremdhilfe, HbA1c 6,3 %, Zwischenmahlzeiten können nicht gehalten werden. Umstellung auf Novorapid, hierunter Senkung der Hypoglykämiefrequenz auf eine bis zwei pro Woche, HbA1c 6,7 %, Patientin kann der Beschäftigung als Haus-

Stellungnahme: Merker – Seite 4 von 5

frau und Mutter von einem zweijährigen Kleinkind problemlos nachgehen und fühlt sich gut rehabilitiert.

Patienten-Nr. 3564:

Männlich, Erstvorstellung mit Ultratard und Actrapid, HbA1c 7,4 %, einmal pro Woche Blutzuckerwerte zu unterschiedlichen Tageszeiten mit 40 mg%, gelernter Elektrotechniker mit wechselnder Tätigkeit. Umstellung auf Novorapid, hierunter Senkung der Unterzuckerungsfrequenz bei konstantem HbA1c auf eine bis zwei Unterzuckerungen pro Monat, die rechtzeitig gemerkt werden, der Patient ist beruflich deutlich besser rehabilitiert.

Patienten-Nr. 3535:

Weiblich, Vorstellung mit HbA1c 11,8 %, Insuman Infusat in der Pumpe, Filialeiterin einer Bank mit sehr unregelmäßigem Alltag. Therapieoptimierung unter Insuman Infusat, HbA1c zuletzt 8,6 %, Unterzuckerungsfrequenz dreimal pro Woche, daher Umstellung auf Humalog in der Pumpe. Senkung der Unterzuckerungsfrequenz auf einmal pro Woche bei gleich bleibendem HbA1c, Patientin möchte hierunter schwanger werden, fühlt sich subjektiv deutlich flexibler, da sie auf hektisch gegessene Mahlzeiten besser reagieren könne.

Patienten-Nr. 3533:

Männlich, Vorstellung mit Insulin BBM Ratiopharm Rapid 40 in der Pumpe, HbA1c 6,6 %, Problem sind ernsthafte Unterzuckerungen mit Verlust des Führerscheins im Dezember 2001. Trotz Schulung und Dosisoptimierung können die Unterzuckerungen, auch ernsthafte, nicht bemerkt werden und nicht rechtzeitig ausgeglichen werden. Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung durch Unterzuckerungstraining unter stationären Bedingungen bei gleichzeitiger Therapieoptimierung mit Umstellung auf Humalog, hierunter stabile HbA1c-Werte von 6,3 %; mit einem HbA1c von 7,0 % zuletzt völlig unterzuckerungsfrei. Patient kann vollschichtig dem Beruf eines Gebäudereinigers nachgehen und den Führerschein wieder erlangen.

Patienten-Nr. 3511:

Männlich, Vorstellung mit Insuman Komb und Insuman Rapid, HbA1c 11,5 %, unterzuckerungsfrei, als Graphiker in Vollzeit tätig, teilweise Arbeitstage von 12 Stunden und mehr mit über 30 km Autoanfahrt zum Arbeitsplatz. Beginnende Folgekrankheiten, überwiegend mikrovaskulär. Versuch der Optimierung der bestehenden Therapie, da dies nicht gelingt Umstellung auf Novorapid und Protaphan, hierunter HbA1c-Werte zwischen 7 % und 8 %, Patient ist hierunter praktisch unterzuckerungsfrei und fühlt sich subjektiv sehr gut rehabilitiert.

Patienten-Nr. 1408:

Männlich, Vorstellung mit Basal H Insulin und H-Insulin Rapid, HbA1c 10,5 %, fast täglich Unterzuckerungen, hierdurch als Meß- und Regelmechaniker in Wechselschicht bei einem Automobilhersteller erheblich beeinträchtigt, Gefahr der Umsetzung in den Tagdienst mit Verlust der Wechselschichtzulage. Versuch der Optimierung, es gelingt die HbA1c-Senkung auf Werte um 8 %, Unterzuckerungshäufigkeit bleibt. Daher Umstellung auf Humalog bei gleichzeitigem Einsatz der Pumpe, hierunter Absenkung des HbA1c, Werte zwischen 6,2 und 7,0, Unterzuckerungsfrequenz sinkt deutlich auf eine Unterzuckerung alle ein bis drei Wochen. Patient weiterhin vollschichtig berufstätig.

Patienten-Nr. 2901:

Weiblich, Langzeitdiabetes seit über 40 Jahren, derzeit behandelt mit Insuman Infusat in der Pumpe. Problem niedrige Basalrate, Gesamtinsulinbedarf zwischen 20 und 24 Einheiten pro 24 Stunden. Mikro- und Makrovaskuläre Folgeschäden mit Zustand nach Herzinfarkt, Niereninsuffizienz, Retinopathie. Erhebliche Neigung zu Unterzuckerungen. Umstellung auf Humalog, hierunter Senkung der Unterzuckerungen, Stabilisierung der Folgeschäden, Stabilisierung des HbA1c, deutliche Rehabilitation der Patientin die jetzt erstmals seit Jahrzehnten wieder in die Sauna gehen kann.

Patienten-Nr. 3063:

Männlich, Vorstellung mit HbA1c 6,9 % unter Actrapid und Protaphan, Unterzuckerungsfrequenz zwei- bis dreimal pro Woche, deswegen vom Schulsport befreit. Versuch der Dosisoptimierung, dieses gelingt nur dahingehend, dass der HbA1c auf 6,8 % gesenkt werden kann, Unterzuckerungsfrequenz bleibt. Umstellung auf Novorapid, hierunter habe er HbA1c Werte im Schnitt um 7%, Unterzuckerungen gelegentlich nach unzureichender Anpassung an den Sport, den er nun wieder ausüben kann.

Patienten-Nr. 3106:

Männlich, Vorstellung mit HbA1c 7,8 %, unterzuckerungsfrei unter einer Therapie mit Actrapid und Actraphane, ungelerner Arbeiter einer Zeitarbeitsfirma, hätte den HbA1c gerne etwas höher, da ein Hypoglykämie 1999 zu stationärem Aufenthalt führte. Beginnende mikrovaskuläre Folgeschäden. Versuch der Dosisoptimierung misslingt, Versuch durch Umstellung auf Novorapid und Protaphan führt zu hypoglykämiefreier Stabilisierung des HbA1c, später sinkt dieser auf 7,4 bis 7,6, später 6,5 unterzuckerungsfrei, der Patient kann seiner Tätigkeit als Bauhilfsarbeiter problemlos nachgehen.

Patienten-Nr. 3110:

Männlich, Vorstellung mit Actrapid und Protaphan, HbA1c 11,8 %, vierundzwanzigjähriger Chemielaborant in Tagschicht, gelegentlich Unterzuckerung, meist am Wochenende. Konservative Dosisoptimierung bringt Senkung des HbA1c, hierunter ein- bis zweimal pro Monat Unterzuckerungen. Zunahme unbemerkter Unterzuckerungen führen schließlich zur Umstellung auf Novorapid. Hierunter zwei bis drei Unterzuckerungen pro Monat, meistens nach körperlicher Belastung und unzureichender Selbstanpassung. HbA1c zwischen 6,6 % und 6,8 %. Der Patient ist weiterhin vollschichtig berufstätig und kann ausgedehnte Fernreisen unternehmen.

Patienten-Nr. 5125:

Männlich, Therapie mit Insuman Infusat in der Pumpe mit fast täglichen Hypoglykämien und einem HbA1c von 10,1 %, Fernmeldetechniker im Außendienst, muss diesbezüglich alleine Kraftfahrzeug fahren, gefährliche Unterzuckerungen traten schon auf, lässt deswegen den HbA1c-Wert hoch. Versuch der konservativen Therapieoptimierung misslingt, Umstellung auf Humalog in der Pumpe. Hierunter aktueller HbA1c 8,5 %, der Patient ist völlig hypoglykämiefrei und kann angstfrei seinen Beschäftigungen nachgehen.

Aus all dem folgt, dass nur in den vorgenannten, allerdings noch zahlreichen weiteren Fällen, die zu schildern den erlaubten Umfang der Stellungnahme sprengen würden, nur durch die Umstellung von der bisherigen Behandlung auf ein kurzwirksames Analoginsulin gelang, Folgeschäden zu stabilisieren, Patienten soweit zu rehabilitieren, dass sie den Belastungen des Alltags auch am Arbeitsplatz unter gleichzeitiger Senkung von Unterzuckerungen wieder voll gerecht werden konnten. Sollte eine solche Verordnung in Zukunft nicht mehr möglich sein, sind die aufgeführten und weitere Patienten in ihrem Lebensalltag massiv beeinträchtigt bis hin zum Verlust des Arbeitsplatzes durch massive gesundheitliche Risiken durch auftreten von gefährlichen Unterzuckerungen. Dieses ist ärztlicherseits nicht verantwortbar und widerspricht den rechtlichen wie moralischen Grundlagen unserer Gesellschaft.

Nach alle dem ist die Stellungnahme des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zurückzuweisen.



Dormagen, den 29. September 2006

(Dr. med. Ludwig Merker)
Facharzt für Innere Medizin
Diabetologie, Ernährungsmedizin
Sportmedizin, Betriebsmedizin
Diabetologe DDG, Hypertensiologe DHL
Ernährungsmediziner DGEM/DAEM

32. Dipl.-Med. Kirsten Praedicow

Weitere Autoren:

Carina Görner

Margita Kleinert

Adresse:

Helios Kliniken Aue

Gartenstr. 6

08280 Aue

Stellungnahme: Praedicow – Seite 1 von 2

EINGEGANGEN 0 2. Okt. 2006

Stellungnahme im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht „kurzwirksame Analoginsuline“
Auftrag A05/02

Mit großer Verwunderung haben wir den Vorbericht über die kurzwirksamen Analoginsuline zur Kenntnis genommen.
Je mehr wir uns mit diesem Bericht auseinander setzten, wick die Verwunderung völligem Unverständnis und Entsetzen.

Seit vielen Jahren betreuen wir als eine der kleineren Einrichtungen jährlich knapp 40 kindliche und jugendliche Diabetiker.

Selbstverständlich ist, daß neben fachlicher Kompetenz auch wirtschaftliches Arbeiten in unserem Team eine zentrale Rolle spielt.

Nach jeder Manifestation werden die Patienten zunächst auf ein Normal- und Basalinsulin eingestellt. Das Einhalten von Spritz-Eßabständen und festen Mahlzeiten fällt anfangs oft leichter als das häufige Injizieren von Insulin.

Sehr individuell und immer in Absprache mit den Patienten und deren Eltern kommen im Verlauf auch kurzwirksame Analoginsuline zum Einsatz. Diese werden zunächst nur zur Korrektur hoher Blutzuckerwerte eingesetzt. Meist führen ihre Vorteile jedoch auch rasch zu einem Einsatz zu anderen Zeiten, in anderen Situationen.

Der rasche Wirkeintritt erlaubt besonders bei kleinen Patienten und schwierigem Eßverhalten auch eine Injektion nach der Mahlzeit - undenkbar beim ausschließlichen Einsatz von Humaninsulin, d.h. die Blutzuckerspitzen nach dem Essen wären bei letzterem dauerhaft nicht zu verantworten. Hierfür können wir zwar keine Studien, dafür aber "harte Tatsachen", in Form von Blutzuckerwerten von Patienten anführen.

Unsere Erfahrung ist, daß der Spritz-Eß-Abstand bei Verwendung von Humaninsulinen in der Praxis nicht oder nur ungenügend eingehalten wird. Besonders morgens vor oder auch in der Schule stellt dies für viele ein großes Problem dar. Zudem verhindert die Pausengestaltung eine genaue Einhaltung häufig.

Der Wunsch nach flexiblerer Gestaltung der Mahlzeiten wird nicht nur bei Jugendlichen geäußert. Wird am Wochenende und in den Ferien auf Zwischenmahlzeiten verzichtet, führt die Verwendung von Humaninsulin zum regelmäßigen Auftreten von Hypoglykämien, unter Analoginsulinen stellt diese Flexibilität kein Problem dar - wir kennen dazu unzählige Blutzuckerläufe.

Unser oberstes Therapieziel bezeichnen wir immer mit "so nah wie möglich am Gesunden". Ohne kurzwirksame Analoginsuline läßt sich dieses Ziel wesentlich schwerer verwirklichen. Die HbA_{1c}-Verläufe der letzten Jahre in unserer Klinik bestätigen, daß wir auf dem richtigen Weg sind. Dabei möchten wir jedoch nicht behaupten, daß die positive Entwicklung ausschließlich auf den Einsatz der Analoginsuline zurückzuführen ist.

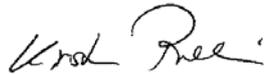
In Diskussionen auf Weiterbildungen oder auch in den Arbeitsgruppen wird immer wieder deutlich, daß unser Vorgehen, nämlich die wohlüberlegte Kombination von Human- und Analoginsulinen richtig ist.

Wir überblicken zwar "nur" 40 Patienten/Jahr (bedingt durch die "Abgabe" der Jugendlichen mit 18 Jahren liegt die Absolutzahl wesentlich höher), aber in jedem Fall mehr als die im Vorbericht aufgeführten Studien mit überhaupt keinen Patienten unter 12 Jahren.

Stellungnahme: Praedicow – Seite 2 von 2

Trotzdem kommt das Institut zu dem Schluß, daß den kurzwirkenden Analoginsulinen kein Zusatznutzen zugesprochen werden kann.
Sie kritisieren zahlreiche Studien und schließen diese von einer Bewertung aus, ziehen aber selbst nicht nachvollziehbare Schlußfolgerungen aus einer mehr als schlechten Datenlage.
Der Vorbericht des Instituts ist somit skandalös und arrogant zugleich. Die Erfahrungen tausender Patienten und Diabetologen werden völlig ignoriert.
Anstatt selbst eine nicht anfechtbare Untersuchung anzustreben, lassen Sie sich zu falschen und realitätsfernen Schlußfolgerungen hinreißen.

Wir fordern deshalb umgehend eine Korrektur, besser noch eine Rücknahme des Vorberichts.



Dipl.-Med. Kirsten Praedicow
FÄ für Kinder- und Jugendmedizin
HELIOS Klinikum Aue
Gartenstr. 6
08280 Aue

Für das Diabetesteam der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Aue

33. Prof. Dr. med. Jürgen Sandow

Adresse:

An der Linde 2
61479 Glashütten Oberems

Stellungnahme zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus“ [Auftrag A05/02]
- Seite 1 von 5 -

Prof. Dr.med. Jürgen Sandow
An der Linde 2 - 61479 Glashütten Oberems
Tel. 3432 / 910829, Handy 0172-9266020, Fax 06082-910829
Email juergen.sandow@sanofi-aventis.com

Datum: 30. September 2006

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Email: A05-02@iqwig.de Fax 0221-35685-1

Betrifft: Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus“ [Auftrag A05/02 Version 1.0 vom 28. August 2006]
Stellungnahme zum Vorbericht, Teilgebiet Mitogenität, Sicherheit der Insulinanaloga in der Langzeit- Anwendung bei Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM).

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Stammberger I, Seipke G, Bartels T. (2006) zu Insulin glulisine—a comprehensive preclinical evaluation. *Int J Toxicol.* Jan-Feb;25(1):25-33.

Im Vorbericht zu A05/02 wird das Teilgebiet "Mitogenität von kurzwirksamen Insulinanaloga" angesprochen (Seiten 1 und 2).

Es wird dabei der Eindruck erweckt, es gebe aufgrund vorklinischer Publikationen zu Insulinanaloga offene Fragen zur Bewertung der Mitogenität der klinisch angewendeten kurzwirksamen Insulinanaloga, hinsichtlich der Unterschiede in der Insulin- und IGF-I Rezeptor Bindungsaffinität und daraus abzuleitenden Fragen für die Behandlung bei Typ 1 Diabetes mellitus [Literaturangaben im Vorbericht, Ref. 8-14].

Hier ist die öffentlich zugängliche Publikation von Stammberger et al. 2006 im Literaturverzeichnis und in der Bewertung zu berücksichtigen. Es wird in der Publikation substanz-spezifisch das Erkenntnismaterial zu Insulin Glulisin vorgetragen. Die vorgelegten toxikologischen Ergebnisse sind für die Nutzen-Risiko-Bewertung beschrieben und zugänglich gemacht, in Ergänzung der öffentlich zugänglichen Bewertung der EMEA

[Zitat: "Studies on secondary pharmaco-dynamics, in particular effects on IGF-1 and mitogenic activity, did not raise any concern at the expected concentration in human therapy.", entsprechend der Literatur (15) im Vorbericht].

Deutsche Übersetzung: Studien zu den sekundären pharmaco-dynamischen Eigenschaften, insbesondere Wirkungen auf IGF-1 und mitogene Aktivität, ergaben keinen Bedenken bei den zu erwartenden Konzentrationen in der Humantherapie.

In Tabelle 1 kann dieser Satz unter Insulin Glulisin zur Klarstellung eingefügt werden (öffentlich zugängliche wissenschaftliche Bewertung der EMEA).

Nach dem vorliegenden öffentlich zugänglichen Erkenntnis-Material [substanz- spezifische Bewertung durch die Europäische Arzneimittel-Behörde EMEA] ist klar ersichtlich, daß die klinische Relevanz der präklinischen Beobachtungen abschließend bewertet wurde.

Es wird deshalb folgende Formulierung für den Abschluss-Bericht vorgeschlagen:

Beim Stand der öffentlich zugänglichen Risiko- Bewertung für Insulin Glulisin) ist nach den vorliegenden Ergebnissen keine Risiko für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus zu erkennen. Hinsichtlich der Mitogenität entfällt damit die Suche nach diesbezüglichen Langzeit-Effekten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu einer Behandlung mit Humaninsulin.

Die summarische Behandlung einer zukünftig möglichen klinischen Auswirkung der Eigenschaften vorliegend der kurz wirksamen Insuline ist sachlich nicht begründet. Die substanz-spezifische Evidenz liegt vor. Wo keine erhöhte mitogene Aktivität festgestellt wird ist der Hinweis auf ein "kanzerogenes Risikopotential " unberechtigt und unzulässig .

Eine Beschreibung von Langzeit-Effekten der substanz-spezifischen Behandlung erfolgt durch die Arzneimittel-Registrierungsbehörden (competent authorities, informierte „Nutzen-Schaden Abwägung“), die Risikobewertung entspricht nicht der Kompetenz des IQWiG und wird auch durch das

Stellungnahme zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus“ [Auftrag A05/02]
- Seite 2 von 5 -

Ausschlusskriterium A1 ausgeschlossen. Eine summarische Diskussion des "mitogenen Risiko" (Hintergrund) mit hypothetischen Hinweisen auf zukünftige Möglichkeiten ist nicht gerechtfertigt.

Zu Ergänzung der substanzspezifischen Literatur zu Insulin Glulisin können gegebenenfalls drei Publikationen in das Literaturverzeichnis aufgenommen werden,

1. Ciaraldi TP, Phillips SA, Carter L, Aroda V, Mudaliar S, Henry RR. (2005) Effects of the rapid-acting insulin analog glulisine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons with insulin and insulin-like growth factor I. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(10):5551-8.
2. Hennige AM, Lehmann R, Weigert C, Moeschel K, Schauble M, Metzinger E, Lammers R, Haring HU. (2005) Insulin glulisine: insulin receptor signaling characteristics in vivo. *Diabetes.* Feb;54(2):361-6.
3. Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. (2003) [LysB3, GluB29] insulin: a novel insulin analog with enhanced beta-cell protective action. *Biochem Biophys Res Commun.* 24;310(3):852-9.

Für die klinische Bewertung von Insulin Glulisin ist es hilfreich, die folgende Studie aufzunehmen und zu bewerten:

1. Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. (2005) Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28(9):2100-5.
2. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. (2005) Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract.* 11:11-7.
3. Hoogma RP, Schumicki D. (2006) Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.*38(6):429-33.

Es handelt sich dabei um die Bewertung des Zusatznutzen hinsichtlich eines verkürzten Spritz-Ess-Abstand (1,2) sowie bei Anwendung in Insulin-Pumpen (3). Hier ist ein Nutzen für den Patienten auch bei Vergleich der Applikation bei einmalige Injektion und bei verkürzter Studien-Dauer (12 Wochen) aufgrund des Studien-Design nachweisbar.

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Seiten-Angaben beziehen sich im folgenden auf den Vorbericht

Seite 1

Die wissenschaftlich geführte Diskussion hinsichtlich einer Bedeutung des Nüchtern-Blutzucker, des postprandialen Blutzuckerprofils und der Auswirkung der täglichen maximalen Blutzucker-Exkursionen auf die langfristig zu erwartenden mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen bezieht sich auf die Normalisierung des Tages-Profiles durch eine intensive Insulinbehandlung (Sobel und Schneider 2005, LeRoith et al. 2005)

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

LeRoith D, Fonseca V, Vinik A. (2005) Metabolic memory in diabetes—focus on insulin. *Diabetes Metab Res Rev.*;21(2):85-90. Review

Sie betrifft nur zum Teil die substanz-spezifischen Eigenschaften der verwendeten Insuline und bezieht sich hinsichtlich des Nutzen einer frühzeitigen und nachhaltigen Behandlung (glycemic control) zunächst auf Humaninsulin. Die "direkte Bedeutung der Blutzuckersenkung für die Reduktion makrovaskulärer Ereignisse..." ist nicht abschließend geklärt, der wissenschaftlichen Konsens betrifft eine frühzeitige Diagnose des Typ 1 Diabetes, eine nachhaltige wirksame Behandlung und ihre Auswirkung auf spätere kardiovaskuläre Komplikationen. Es ist wahrscheinlich, daß eine frühzeitige, nachhaltige und wirksame Insulinbehandlung die kardiovaskulären Komplikationen verzögert und verringert (Nathan et al. 2005). Es gibt klinische Evidenz für einen Beitrag der Senkung postprandialer Blutzuckerwerte bei Typ 2 Diabetes (Monnier et al. 2003) und die Bestimmung des postprandialen Blutzucker als Zielwert ist Gegenstand der Diskussion (Buse 2003a, Buse 2003b, Davidson 2003).

Stellungnahme zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus“ [Auftrag A05/02]
- Seite 3 von 5 -

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

Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care.* 2003;26:881– 885.

Buse JB. (2003a) Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? Connecting the two sides of the debate. *Diabetes Care* 26(9):2700-1.

Buse JB. (2003b) Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? No! *Diabetes Care.*26(5):1615-8. Review.

Davidson J (2003) Should Postprandial Glucose Be Measured and Treated to a Particular Target? Yes. *Diabetes Care* 26(5):1919-1921, Review

Zur Bewertung der Bedeutung einer frühzeitigen, wirksamen und nachhaltigen Blutzuckerkontrolle („norm-nahe Einstellung“) liegt jetzt eine Meta-Analyse vor (Stettler et al 2006), in der eindeutig folgendes ausgeführt wird (Zitat):

„In type 1 DM, effect was mainly based on reduction of cardiac and peripheral vascular events and, in type 2 DM, due to reductions in stroke and peripheral vascular events. Effects appear to be particularly important in younger patients with shorter duration of diabetes. CONCLUSIONS: Our data suggest that attempts to improve glycemic control reduce the incidence of macrovascular events both in type 1 and type 2 DM. In absolute terms, benefits are comparable, although effects on specific manifestations of macrovascular disease differ.“ Diese Arbeit trägt zur Klärung der Fragen bei, die in A05/02 und A05/04 vom IQWiG als ungeklärt angesprochen wurden und kann daher sinnvoll in das Literaturverzeichnis des Berichts eingefügt werden.

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

Seite 2

Die Formulierung "Nutzen-Schaden Abwägung" kann ersetzt werden durch "Nutzen-Risiko Abwägung". Es ist nicht Aufgabe des IQWiG, hypothetische zukünftige Risiken vorzustellen. Die Feststellung "letztendlich kann die klinische Relevanz der präklinischen Beobachtungen nicht als abschließend geklärt angesehen werden" ist unbegründet und irreführend angesichts der vorgelegten substanz-spezifischen Bewertung der EMEA und der publizierten Befunde zu Insulin Glutisin. Die nachfolgende Feststellung "ist daher auch die Beschreibung von Langzeiteffekten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu einer Behandlung mit Humaninsulin notwendig" ist mißverständlich und nach Festlegung von Zielgrößen durch das IQWiG weder begründet noch erforderlich. Eine solche Diskussion würde sich in erster Linie auf die therapeutische Anwendung von Humaninsulin beziehen und entspricht nicht dem Auftrag A05/02. Die substanzspezifische Erfassung neu auftretender Langzeit-Effekten erfolgt durch die Arzneimittel-Behörden (gesetzlicher Auftrag) und durch das Meldesystem der AKDAE.

Es handelt es sich in A05/02 um eine vergleichende Nutzenbewertung für die Insulinbehandlung von Patienten, wobei sowohl der unmittelbare Nutzen bei der täglichen Anwendung als auch der Nutzen bei 24 Wochen Anwendung zu bewerten ist. Dies geschieht in dem Vorbericht nicht in angemessener Form, durch selektive und stringente Einschluss-Kriterien, in denen die Versorgungswirklichkeit bei täglicher Anwendung - vor allem bei Berufstätigen, aber auch bei Kindern und Adoleszenten - nicht abgebildet wird. Die Vorgabe (Zitat) "...die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).. " wird nicht hinlänglich erfüllt, wenn eine Bewertung des verringerten Spritz-Ess-Abstand unterbleibt, lediglich weil die zur Verfügung stehenden Studien das RCT-24 Kriterium nicht erfüllen. Es wird vorgeschlagen, an dieser Stelle die Einschluss-Kriterien zu erweitern, um zu einer angemessenen Erkenntnis zu gelangen.

Stellungnahme: Sandow - Seite 4 von 8

Stellungnahme zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus“ [Auftrag A05/02]
- Seite 4 von 5 -

Seite 7

Bei der Auswahl der Zielgrößen fällt auf, daß in dem gewählten Zeitraum von 24 Wochen zu der Mehrzahl der Zielgrößen keine ausreichende Evidenz erhoben werden kann, so daß eine wesentlich längere Studiendauer erforderlich wird (Langzeitstudien, wie sie dem Vorbericht mehrfach angesprochen werden). Solche Studien können nur prospektiv angelegt werden, wobei Studiendauer und Zielgrößen Gegenstand der zukünftigen Vereinbarung sein müssen. Das Fehlen entsprechender Studien kann nicht retrospektiv bemängelt werden. Die klinischen Erkenntnisse zur Insulinbehandlung sind in der Regel nicht substanz- spezifisch gewonnen worden, da das Ziel eine wirksame und nachhaltige Normalisierung des Blutzuckerprofils war, nicht aber die vergleichende Untersuchung verschiedener Insuline.

Es fällt auf, daß die Zielgrößen in zufälliger Reihenfolge aufgeführt werden ohne pathophysiologische Zuordnung der bekannten Zusammenhänge mit der dauernde Insulinbehandlung (akute, subakute und bei Langzeitbehandlung auftretende Komplikationen).

Seite 8

Auch bei Typ 1 Diabetes kann vor allem die Häufigkeit von Hypoglykämien beurteilt werden und der Schweregrad, in RCT-Studien von weniger als 24 Wochen Dauer. Hier sollte nicht durch künstlich errichtete Forderungen der Eindruck erweckt werden, die Hypoglykämie sei ein völlig objektiv zu erfassendes und beschreibendes Ereignis.

Seite 9

Zum Ausschlußkriterium A1 wurde bereits ausführlich Stellung genommen, es wird dort festgestellt, daß die Bewertung der präklinischen Evidenz Nichtteil des Auftrags ist. Damit sind auch entsprechende Erörterungen in der Einleitung und Schlußfolgerungen in der Diskussion nicht zulässig, weil sie nicht sachlich begründet werden können. Das Kriterium ist gegebenenfalls zu ändern.

Seite 26

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität:

Die Ausführungen zur Bewertung der Studienqualität überzeugen nicht (Zitat) „Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.“ Publikationen sind ihrer Natur nach auf bestimmte Fragen ausgerichtet, die häufig nicht mit den später (retrospektiv) formulierten Zielgrößen des IQWiG in Beziehung stehen. Die Studienqualität läßt sich häufig nicht allein aus der Qualität der Publikationen beurteilen, weil der zu Verfügung stehende Raum in einer Publikation begrenzt ist. Eine Aussage zu Studienqualität läßt sich nur begründen, falls die Studien-Berichte durch IQWiG bewertet wurden.

Die Bezeichnung "grobe Mängel" kann ohne Informationsverlust durch "wesentliche Mängel" ausgedrückt werden. Die Feststellung „Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.“ ist nicht zulässig, da im umgekehrten Schluß in Frage gestellt werden kann, ob die Zuordnung "grober Mangel" bei der Bewertung durch andere Gutachter bestätigt wird.

Seite 61

Es fällt auf, daß willkürlich Kriterien gesetzt werden, die beim Stand der Erkenntnis nicht bewertet werden können, weil zum Beispiel die Wirkung einer Behandlung auf die Gesamt-Sterblichkeit in Studien von 24 Wochen Dauer nicht beurteilt werden kann und sich als dem Fehlen solcher Daten auch keine Erkenntnis zum Fehlen eines Zusatznutzen ableiten läßt.

Seiten 99-104

Eine sachliche Beurteilung der wissenschaftlichen Zusammenhänge zeigt, daß die wesentliche Wirkung von Insulin über eine norm-nahe Einstellung des täglichen Blutzuckerprofils erreicht wird (glycemic control, treat-to-target). Dies kann bei entsprechender Einhaltung der erforderlichen Maßnahmen (Beispiel häufiger Selbst-Messung des Blutzucker und Anpassung der Insulindosis) auf verschiedene Weise und mit unterschiedlichen Insulin-Präparationen erreicht werden. Es kommt dabei auf einen abgestimmten Behandlungsplan an, in dem mehrere Faktoren zu beachten, zu regulieren und anzupassen sind. Die Evidenz für den Langzeitnutzen einer wirksamen Insulinbehandlung ist eindeutig, sie mag stärker sein für die mikrovaskulären Komplikationen und schwächer für die makrovaskulären Komplikationen (EDIC Studie), Auch die Rolle von Surrogat-Parametern auf dem Weg zu diesem Ziel ist eindeutig und unstrittig. Messung des Nüchtern-Blutzucker, des Tages Profils und des glykierten Hämoglobin ((HbA1c) sind notwendige Schritte und Hilfsmittel auf dem Weg zur Verringerung und Vermeidung von Langzeit-Komplikationen des Diabetes.

Stellungnahme: Sandow - Seite 5 von 8

Stellungnahme zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus“ [Auftrag A05/02]
- Seite 5 von 5 -

Zitat aus den Leitlinien der DDG :

<<Die optimale Wirksamkeit der verschiedenen Insulinpräparate ist abhängig von der Beachtung der jeweiligen Pharmakokinetik, der richtigen Abstimmung von Nahrungs- und Insulinzufuhr (Spritz-Ess-Abstand) und der ausreichenden Injektionsfrequenz der zur Substitution des basalen Insulinbedarfs verwendeten Langzeitinsuline >> <<Studien zum Outcome (z.B. Prävention mikroangiopathischer Komplikationen) und zur Langzeitsicherheit von Insulinanaloga liegen bisher nicht vor.>>
Der in [14] ausgesprochener Warnhinweis der AKDAE ist nach dem vorliegenden Erkenntnisstand zur substanz-spezifischen Prüfung und Bewertung von Insulin Glutisin hier nicht anwendbar

Seite 99

(Zitat) „Die vorliegende systematische Analyse randomisierter Interventionsstudien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erbrachte keinen sicheren Nachweis für einen patientenrelevanten Zusatznutzen kurzwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bei der Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus.“

Diese Zusammenfassung im Teil "Diskussion" auf Seiten 99 erscheint angemessen

Seite 104

(Zitat) „Der Langzeitnutzen / -schaden der kurzwirksamen Insulinanaloga ist insgesamt unklar.“

Diese abschließende Formulierung stellt die Arbeit des IQWiG am Vorbericht in Frage.

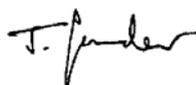
Bei dem im Vorbericht beschriebenen Aufwand war es möglich, über den Langzeitnutzen ein klares Bild zu gewinnen. Ebenso war es möglich, festzustellen ob in der bisherigen Anwendung bei Auswertung der Publikationen und Studienberichte klinische Hinweise auf ein zusätzliches Risiko über die für Humaninsulin bekannten Risiken hinaus zu erkennen ist. Unter diesen Umständen kann nicht davon gesprochen werden, daß bei der nahen Verwandtschaft der rasch wirksamen Insulinanaloga zu Humaninsulin und dem umfangreichen Kenntnisstand zur Auswirkung einer frühzeitig begonnenen und konsequent durchgeführten Insulin-Behandlung der Langzeitnutzen unklar sei.

Möglicherweise in der Zukunft eintretende neue Ereignisse als Gegenstand der nicht wissenschaftlichen Spekulation können nicht Gegenstand der Erörterung sein.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (mit Angabe wissenschaftlicher Belege)

Bei einer vergleichenden Nutzenbewertung für die Insulinbehandlung von Patienten kann sowohl der unmittelbare Nutzen bei der täglichen Anwendung als auch der Nutzen bei 24 Wochen Anwendung bewertet werden. Dies geschieht in dem Vorbericht nicht in angemessener Form, durch selektive und stringente Einschluss-Kriterien, in denen die Versorgungswirklichkeit bei täglicher Anwendung - vor allem bei Berufstätigen, aber auch bei Kindern und Adoleszenten - nicht abgebildet wird. Die Vorgabe (Zitat) „..die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung)..“ wird nicht hinlänglich erfüllt, wenn eine Bewertung des verringerten Spritz-Ess-Abstand unterbleibt, lediglich weil die zur Verfügung stehenden Studien von kürzerer Dauer das RCT-24 Kriterium nicht erfüllen. Es wird vorgeschlagen, an dieser Stelle die Einschluss-Kriterien zu erweitern, um zu einer angemessenen vorläufigen Bewertung des Zusatznutzen zu gelangen.

Frankfurt-Main, 30. September 2006



(Prof. Dr. med. Juergen Sandow)

Stellungnahme: Sandow - Seite 6 von 8

- Seite 1 von 2 -

Prof. Dr.med. Jürgen Sandow

Anlage zur Stellungnahme A05/02, Teilgebiet Glulisin Mitogenität

Es wird folgende Formulierung für den Abschluss-Bericht vorgeschlagen:

Beim Stand der öffentlich zugänglichen Risiko- Bewertung für Insulin Glulisin) ist nach den vorliegenden Ergebnissen keine Risiko für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus zu erkennen. Hinsichtlich der Mitogenität entfällt damit die Suche nach diesbezüglichen Langzeit- Effekten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu einer Behandlung mit Humaninsulin.

Nachfolgend sind die relevanten Aussagen aus der Scientific Discussion EMEA Apidra zusammengestellt, das Dokument ist im Vorbericht auf Seite 109 als [15] aufgeführt.

Nach den Angaben entspricht das Dokument dem Stand vom 16.02. 2005 (document properties).

SCIENTIFIC DISCUSSION

This module reflects the initial scientific discussion for the approval of Apidra. For information on changes after approval please refer to module 8.

9/38

©EMEA 2005

• Secondary pharmacodynamics

Secondary pharmacodynamics investigated the effects on IGF-1 and mitogenic activity. Insulin and IGF-1 have a high degree of sequence homology and share a spectrum of metabolic and mitogenic activities. At very high concentrations, insulin can bind to the IGF-1 receptor and mediate the effects of IGF-1. Such concentrations are not reached in human therapy.

The IGF-1 receptor affinity of insulin glulisine was significantly lower than that of human insulin in human osteosarcoma cells and slightly reduced in rat cardiomyoblasts. Insulin glulisine induced a higher IGF-1 receptor autophosphorylation than human insulin in rat cardiomyoblasts at a concentration of 500 nmol/L.

Stimulation of MAP kinases activation (related to mitogenic effects) was even lower for insulin glulisine relative to human insulin. In the final pathway, stimulation of Shc protein and DNA synthesis (thymidine incorporation) was equal for insulin glulisine and human insulin, and lower than Asp(B10) insulin. In rat fibroblasts over-expressing the human insulin receptor, insulin glulisine and human insulin did not differ with respect to stimulation of thymidine incorporation at concentrations of 0.01 nmol/L and 0.1 nmol/L. By contrast Asp (B10) insulin enhanced mitogenesis. In a human breast cancer cell line (MCF10) over a concentration range from 0.01 to 100 nmol/L insulin glulisine showed lower mitogenic activity than human insulin at concentrations above 1 nmol/L.

- Seite 2 von 2 -

9/38

©EMEA 2005

- **Summary of salient findings**

Primary pharmacodynamics comprised *in vitro* tests for insulin receptor binding, effects on glucose transport and lipogenesis. *In vivo* studies evaluated effects on blood glucose. *In vitro*, insulin glulisine behaved similarly to human insulin with respect to insulin receptor binding, insulin receptor autophosphorylation and single-cell carrier-mediated glucose transport and lipogenesis, although generally with a slight shift to the right of the dose-response curve.

In vivo, insulin glulisine caused a slightly more pronounced hypoglycaemia than human insulin in rats and had an earlier onset of action in dogs.

Secondary pharmacodynamics investigated the effects on IGF-1 and mitogenic activity. The results did not raise concern at the expected concentrations in human therapy

11/38

©EMEA 2005

Toxicology

Insulin glulisine was evaluated for single-dose and repeated-dose toxicity; toxicity to reproduction; genotoxicity; carcinogenic potential; antigenicity and for effects on the environment.

12/38

©EMEA 2005

The *in vitro* data on receptor binding and on mitogenicity, and the *in vitro* proliferation studies on mammary glands indicated a lack of mitogenic potential of insulin glulisine.

- **Carcinogenicity**

Conventional carcinogenicity studies are not warranted as neither the tumour findings in the 12-month rat toxicity study nor any of the tests for insulin and IGF-1 receptor binding, genotoxicity, *in vitro* mitogenic potency or *in vivo* proliferation raise concerns about the carcinogenic potential of insulin glulisine

Stellungnahme: Sandow - Seite 8 von 8

Prof. Dr.med. Jürgen Sandow, Stellungnahme zu A05/02

Anlagen

Stammberger I, Seipke G, Bartels T. (2006) zu Insulin glulisine—a comprehensive preclinical evaluation. *Int J Toxicol.* Jan-Feb;25(1):25-33.

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

LeRoith D, Fonseca V, Vinik A. (2005) Metabolic memory in diabetes—focus on insulin. *Diabetes Metab Res Rev.* 21(2):85-90. Review

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

Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care.* 2003;26:881– 885.

Buse JB. (2003a) Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? Connecting the two sides of the debate. *Diabetes Care* 26(9):2700-1.

Buse JB. (2003b) Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? No! *Diabetes Care.* 26(5):1615-8. Review.

Davidson J (2003) Should Postprandial Glucose Be Measured and Treated to a Particular Target? Yes. *Diabetes Care* 26(5):1919-1921, Review

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

Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. (2005) Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28(9):2100-5.

Garg SK, Rosenstock J, Ways K. (2005) Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract.* 11:11-7.

Hoogma RP, Schumicki D. (2006) Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 38(6):429-33.



34. Prof. Dr. med. Maximilian Spraul

Adresse:

Mathias-Spital und Jakobi-Krankenhaus
Medizinische Klinik III
Hörstkamp 12
48431 Rheine



1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Eine randomisierte, doppelblinde Studie zu Lispro im Vergleich zu Humaninsulin bei Insulinpumpenpatienten, durchgeführt im Cross-over Design, ist bisher nicht berücksichtigt. Diese Studie wurde bisher nur als Abstract veröffentlicht und liegt seit kurzem als Doktorarbeit vor. Die Studie wurde nicht von der Firma Lilly, sondern von mir, initiiert und wohl aus diesem Grund nicht von der Firma Lilly benannt.

Die Studie war angelegt, um zu prüfen ob die Ergebnisse der bisher einzigen doppelblinden Studie bei Insulinpumpenpatienten (Zinman et al) auch in unserem Kollektiv von Pumpenpatienten reproduzierbar sind.

In dieser Studie fand sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des HbA1c-Wertes (0,30 %, $p=0.05$) und der postprandialen Blutzuckerwerte, jedoch nicht für Hypoglykämien, zugunsten von Lispro-Insulin. Die Ergebnisse bezüglich des HbA1c entsprachen im wesentlichen denjenigen der Studie von Zinman et al.

Unter den Patienten, die mit Lispro behandelt wurden, befand sich bezogen auf die HbA1c-Werte ein Ausreißerwert. Der Patient mit der Nummer 8 lag mit seinem HbA1c-Wert von 9,6% deutlich über den HbA1c-Werten während der sonstigen Studienphase. Seine Werte zur Baseline (8,3%), run-in-Phase (7,5%) und unter Humaninsulin (6,7%) lagen durchgehend deutlich niedriger. Der erhöhte Wert unter Lispro war durch psychosoziale Probleme des Patienten während dieser Phase bedingt. Trotz dieses Ausreißers lässt sich ein signifikanter Unterschied des HbA1c-Wertes zur Humaninsulintherapie ausmachen. Bei Herausnahme von Patient 8 bei der Mittelwertberechnung käme es zu einem noch deutlicheren Unterschied bezüglich der Mittelwerte beider Therapiegruppen. Dann würde der Mittelwert in der Lisprogruppe bei $7,16 \pm 0,8$ % liegen und läge im Vergleich zur Humaninsulingruppe ($7,58 \pm 0,4$ %) um 0,42 % niedriger.

Anbei beide Original-Doktorarbeiten zu dieser Studie als Anhang. Die Doktorarbeit von Frau Schäfermeyer ist abgeschlossen und ist in der Universitätsbibliothek Düsseldorf vorhanden. Die Doktorarbeit von Frau Jatzkowski ist noch nicht abgeschlossen, diese Doktorarbeit ist noch nicht eingereicht, da der vorliegende Text mir gerade erst vorgelegt wurde.

Stellungnahme: Spraul – Seite 2 von 2



2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

Auf Seite 116 Ihres Vorberichtes erwähnen Sie die Studie von Zinman et al.. Diese Studie untersuchte als einzige doppelblinde Studie den Effekt von Lispro bei Insulinpumpenpatienten. Diese Studie zeigte einen signifikant besseren HbA1c unter Lispro im Vergleich zu Humaninsulin. Die Studie wird im Vorbericht nicht näher bewertet, da sie das Einschlusskriterium E8 nicht erreicht. Dieses Kriterium sieht eine Beobachtung von > 16 Wochen pro Studienarm vor, um als relevant betrachtet zu werden. Hierbei wird Bezug genommen auf eine Publikation der EMEA (26) von 2002.

Sowohl die Zinman Studie als auch unsere, die eine Gesamt-Studiendauer von 52 Wochen und pro Studienarm von 4 Monaten hat, sind zu einer Zeit geplant und durchgeführt worden, als diese Vorschrift noch nicht bekannt war.

Ich versichere, dass ich diese Stellungnahme selbständig abgefasst habe. Die Darlegung aller potentiellen Interessenskonflikte meinerseits liegt bei.

35. Mirjam Steigenberger

Weitere Autoren:

Volker Graf

Adresse:

Haselweg 4

72076 Tübingen

**Stellungnahme im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht des IQWiG
„Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“
Auftrag A05/02**

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

-

2. Anmerkungen und Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

- a. Keine der erwähnten Studien war „darauf ausgerichtet“, d.h. von ausreichender Dauer, die Auswirkung der Insulinanaloga vs. Humaninsulin auf Folgekomplikationen zu untersuchen. Da aber ein gewisser Anwendungszeitraum erforderlich ist, um diesen Aspekt zu bewerten, ist eine Entscheidung zugunsten der Humaninsuline derzeit nicht möglich. Es ist daher als kritisch anzusehen, dass Anwendern der Analoginsuline nicht die Möglichkeit gegeben wird, diesen Aspekt unter Beweis zu stellen. (s.S.47)
- b. Die Studien bewerten die Wirksamkeit Insulinanaloga vs. Humaninsulin lediglich im Rahmen einer intensivierten Spritzen Therapie (ICT). Da heutzutage aber bereits viele Typ 1 Diabetiker mit einer Insulinpumpe eingestellt sind und dafür keine Unterlagen erwähnt werden, kann das Ergebnis dieses Vorentscheids nicht einfach auf eine Pumpentherapie übertragen werden, da hier bereits Ergebnisse auf eine Überlegenheit der Analoginsuline vorliegen (s.S.103)!
Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997; 46(3): 440-443
- c. Der vom IQWiG als maßgeblich angesehene Ausgangs-HbA1c - Wert lag bei den in der Studie untersuchten schwangeren Patientinnen mit Humaninsulinbehandlung wesentlich höher (5,8% auf 5,0%) als bei den untersuchten Schwangeren mit Insulinanaloga-Behandlung (5,3% auf 5,2%), so dass eine Verbesserung des HbA1c-Wertes allein durch die im Rahmen einer Studie häufigeren, ärztlichen Beratungsgespräche stattgefunden haben könnte. Bei einem niedrigeren Ausgangswert ist die Möglichkeit diesen ohne beträchtliche Hypoglykämien weiter zu senken begrenzt.
- d. Das Ausmaß der Blutzuckersenkung ist nicht allein durch den HbA1c zu bewerten: Beträchtlich schwankende Blutzuckerwerte können im Durchschnitt denselben HbA1c ergeben wie ein ausgeglichenes Blutzuckerprofil. Das Risiko für Folgeerkrankungen ist aber bei stark schwankenden Blutzuckerwerten wesentlich höher, so dass nicht allen der HbA1c als Erfolgskriterium gewertet werden darf! (s.S.50) Miles Fisher, *Diabetes and atherogenesis*, *Heart* 2004;90:336-340
- e. In den tabellarischen Angaben auf Seite 62/63 lässt sich eindeutig erkennen, dass unter der Behandlung mit Insulinanaloga weniger schwere Hypoglykämien mit Bedarf von Fremdhilfe und Koma auftraten als in den Vergleichsgruppen mit Humaninsulinbehandlung. Die Gesamthypoglykämierate wurde in den Gruppen mit Insulinanaloga-Behandlung gesenkt (s. Tabellarium S. 74), was für den Betroffenen unabhängig von den letztlich geltenden Grenzwerten für eine Hypoglykämie aufgrund der weniger häufigen Symptome und Einschränkungen im Alltag als Verbesserung der Lebensqualität zu werten ist!
- f. Es ist sehr zweifelhaft, die Lebensqualität unter Insulinanaloga anhand nur einer Untergruppe einer Studie (035, Bott 2003) festzumachen (s.S.75). Die Tatsache, dass die „diet restrictions“ besser bewertet wurden, während die HbA1c-Werte unter Insulinanaloga gleichbleibend oder besser ausfielen (s.S.90), spricht dafür,

Stellungnahme: Steigenberger – Seite 2 von 4

dass die kürzer wirksamen Analoginsuline ihre Anforderung, den postprandialen Blutzuckeranstieg zu verringern, erfüllen.

- g. Zur Behandlungsqualität, Seite 80/81:
Hierbei ist zu beachten, dass die Insulinanaloga bei nicht eingehaltenem Spritz-Ess-Abstand zum gleichen bzw. einem besseren HbA1c geführt haben wie Humaninsuline. Die klinische Relevanz besteht darin, dass die Mitarbeit und Motivation der Patienten auch von der aus ihrer Behandlung resultierenden Lebensqualität bestimmt werden! Somit ist es für einen Nicht-Diabetiker selbstverständlich, „normal gezuckerte“ Produkte zu essen ohne seine Mahlzeit 15-30 Minuten (oder bei erhöhten Blutzuckerwerten auch noch länger) zuvor zu planen, während ein Insulin spritzender Diabetiker durch die Unflexibilität einer Behandlung mit Humaninsulin jedesmal Disziplin bewahren muss, was z.B. besonders für Kinder sehr schwer sein dürfte und in Frustration über die eigene Benachteiligung münden kann.
- h. Dass Insulinanaloga wie z.B. Humalog einen wesentlich rascheren Plasmaanstieg haben und somit auch die für Folgeerkrankungen verantwortlichen Hyperglykämien postprandial senken, wurde bereits erforscht: Rave K, Heinemann L, Heise T, Sawicki P, Pfützner A. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 886–890
Des Weiteren bleibt zu sagen, dass die Wirksamkeit der Insulinanaloga laut der o.g. Studie bei bereits bestehender Nephropathie im Gegensatz zu Humaninsulinen erhalten bleibt!

3. Anmerkungen zur Projektspezifischen Methodik

Als betroffene Patientin mit Typ 1 Diabetes mellitus kann ich die Stellungnahme des IQWiG nicht verstehen, wonach eine Erstattung dieser für mich lebenswichtigen Präparate in Deutschland in Frage gestellt wird. Die Behauptung, dass nicht ausreichend Daten zur Nutzenbewertung vorliegen sollen ist für mich nicht nachvollziehbar. Die Betroffenen selbst wurden dabei nicht in die Entscheidung mit einbezogen!

Im 16. Lebensjahr nahm ich an einer Studie teil, die das bisher bekannte Humaninsulin mit einem damals relativ neu auf dem Markt erschienenen Insulinanalogon „Humalog“ verglich.

Im Rahmen der Studie verwendete ich jeweils über einen gewissen Zeitraum das alte Humaninsulin und das neue „Humalog“.

Mit dem neu erschienenen Insulinanalogon „Humalog“ ergaben sich im Vergleich zum Humaninsulin für mich weitreichende Vorteile im alltäglichen Leben:

- Dadurch, dass ich direkt beim Essen spritze, kann ich meinen Tagesablauf viel flexibler gestalten und muss vor einer Mahlzeit nicht mehr den 30-minütigen Spritz-Ess-Abstand einhalten, bis das gespritzte Normalinsulin wirkt. Das ist für mich besonders im Beruf als angehende Ärztin wichtig, da ich nicht immer 30 Minuten im Voraus sagen kann, wann ich im Beruf Zeit für eine Mahlzeit finde.
- Ich kann ohne Rücksicht auf spezielle Diätkost essen. Auch normal gezuckerte Speisen, die schneller in der Blutbahn ankommen, können besser von den Insulinanaloga ausgeglichen werden und führen nicht mehr zu schädlichen postprandialen Hyperglykämien.
- Hyperglykämien können schneller korrigiert werden und ich fühle mich nach einem Ausreißer mit z.B. Kopfschmerzen schneller wieder arbeitsfähig.

Stellungnahme: Steigenberger – Seite 3 von 4

- Ich habe seltener Unterzuckerungen, die mich vorübergehend arbeitsunfähig oder sogar bewusstlos machen.
- Meine Erfahrung hat gezeigt, dass das neue Insulin „Humalog“ doppelt so schnell wirkt (nach 10 min.) und nur halb so lang (ca. 3 h) wie Humaninsulin, somit wirkt es nur für die aktuell eingenommene Mahlzeit und nicht länger. Dadurch muss ich nicht mehr wie bisher Zwischenmahlzeiten einnehmen. Ich kann also auch ohne Unterbrechung „durcharbeiten“.
- Überlappungseffekte zwischen noch wirkendem und neu gespritzten Insulin treten wesentlich seltener auf, so wird die Unterscheidung zwischen Grundbedarf und Mahlzeitenbedarf und auch meine Einstellung weniger kompliziert und besser einzustellen.

Inzwischen bin ich 26 Jahre alt und im Letzen Jahr meines Medizinstudiums an der Universität Tübingen angelangt und trage seit 2001 eine Insulinpumpe, welche mit dem damals getesteten Insulin „Humalog“ gefüllt ist. Ich profitiere nach wie vor von den oben genannten Vorteilen während die Pumpe mir zahlreiche über den Tag verteilte Spritzen, bei denen ich einige zu einer bestimmten Zeit verabreichen müsste, erspart. Ich komme sehr gut damit zurecht und kann fast so leben, wie alle anderen Menschen.

In Anbetracht meiner eigenen Erfahrung als Betroffener und als angehender Mediziner halte ich die vom IQWiG ausgearbeiteten Ergebnisse für sehr fragwürdig und bedenklich. Vor allem die Tatsache, dass von über 1000 Studien zu den genannten Insulinen nur 9 ausgewählt wurden, von denen seltsamerweise keine eine eindeutige Bewertung der Lebensqualität zulässt, ist nicht objektiv. Außerdem wurde mit mehreren Studien (das wurde auch im Vorbericht des IQWiG erwähnt) nachgewiesen, dass die oben genannten Insuline bei Patienten, die wie ich eine Insulinpumpe tragen, bessere Langzeitwerte (HbA1c) erzielen und damit weniger Folgeschäden entstehen lassen. Sollten diese Insuline (zumindest für Kassenspatienten) vom Markt genommen werden, würde das für mich bedeuten, dass ich meine gewonnene Flexibilität, die auch zu meiner Berufswahl beigetragen hat, verliere. Es gibt bisher nur zwei Insulinsorten außer den oben genannten neuen Insulinanaloga, die auch für die Pumpe zugelassen sind. Sollte ich mit diesen nicht klarkommen, kann es sein, dass ich auch wieder zurück zur Spritzentherapie mit bis zu 9 Injektionen pro Tag (davon einige zu bestimmten Zeiten) wechseln muss. Ob ich dann weiter den an mich gestellten Anforderungen in meinem Beruf gewachsen bin, weiß ich nicht.

Da ich kein Einzelfall bin, wäre für tausende Patienten eine Umstellung auf ein anderes Insulin notwendig, was wiederum viel Geld kosten wird, da sie häufiger ihren Arzt aufsuchen müssten und auch teils für ihre Therapie neu geschult oder sogar beruflich umgeschult werden müssten. Es wurden hinsichtlich der Folgekrankheiten des Diabetes noch keine vergleichenden Studien zwischen den beiden Insulinsorten durchgeführt, da diese Folgekrankheiten mitunter erst nach Jahrzehnten auftreten und die Insuline noch nicht so lange auf dem Markt sind. Sollten aber die Langzeitkomplikationen wie z.B. Herzinfarkt, Fußamputationen, Blindheit etc. durch diese Insuline günstig beeinflusst werden, nimmt man bei einer solchen Entscheidung zum heutigen Zeitpunkt vielen Menschen die Chance auf ein möglichst lange beschwerdefreies Leben.

Diese Entscheidung hat möglicherweise erhebliche Konsequenzen für die Zukunft zahlreicher betroffener Typ 1 Diabetiker. Ich fordere daher als Betroffene und als kurz vor dem Abschlussexamen stehende angehende Ärztin, eine gründliche Überprüfung meiner Stellungnahme unter Einbeziehung von weiteren Vertretern der Betroffenen, behandelnden Ärzten und internationalen Spezialisten, die nach meinen

Stellungnahme: Steigenberger – Seite 4 von 4

Informationen zu ganz anderen Schlussfolgerungen hinsichtlich des Nutzens dieser Präparate für Typ 1 Diabetiker kommen als der benannte Vorbericht!

Tübingen, den 26.9.06

M. Steigenberger 
gez. M. Steigenberger & V. Graf (Angehöriger)

Anlagen:

- Bescheinigung des behandelnden Arztes über die Notwendigkeit einer Behandlung mit Insulinanaloga bei Ausübung bestimmter Berufe.

36. Prof. Dr. med. Michael Stumvoll

Adresse:

Universitätsklinikum Leipzig
Medizinische Klinik III
Philipp-Rosenthal Str. 27
04103 Leipzig



**Universitätsklinikum
Leipzig**

Anstalt öffentlichen Rechts

Universitätsklinikum Leipzig AöR, Medizinische Klinik und Poliklinik III
Ph.-Rosenthal-Str. 27, D-04103 Leipzig

**Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik und Poliklinik III**
Prof. Dr. med. Michael Stumvoll
Direktor
Telefon: 0341 9713380
Telefax: 0341 9713389
e-mail: michael.stumvoll@medizin.uni-leipzig.de

Klinisches Diabeteszentrum

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG (Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1)

Die Problematik der verminderten Hypoglykämierate bei vergleichbarer HbA_{1c} – Einstellung wird Vorbericht nicht angemessen abgebildet. Unsererseits wird eingeräumt, dass keine großen Studien existieren, die mit statistischer Signifikanz belegen, dass die Rate schwerwiegender Hyperglykämien mit einem kurzwirkenden Analoginsulin der Behandlung mit Humaninsulin überlegen wäre. Die beste Studie ist die GVAD bei der 55 Ereignisse unter Lispro 84 Ereignissen unter Humaninsulin gegenüberstehen, aber statistische Signifikanz nicht ganz erreicht wurde ($P=0,087$).

Nichtsdestotrotz und gerade weil Hyperglykämie ein, wie im Bericht dargelegt, schwer zu erfassender Parameter ist, sollte bei der abschließenden Bewertung hierzu auch indirekte Evidenz zugelassen werden. Es gilt als gesichert, dass eine strenge Blutzuckereinstellung die Hypoglykämierate steigen lässt (1). Es gilt ferner als etabliert, dass viele milde Hypoglykämien zu Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen beitragen (2) und dass sorgfältige Vermeidung von Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 – Diabetes zu einer Normalisierung der Unterzuckerwahrnehmung und gegenregulatorischen Hormonantwort führt (3). Es besteht also ein eindeutigen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit milder Hypoglykämien und dem Risiko schwerwiegender Hypoglykämien, auch wenn der sichere Nachweis dieses Zusammenhangs einen sehr großen Beobachtungszeitraum benötigt. Wir konstatieren ein Versäumnis der Industrie, eine ausreichend gepowerte Studie durchzuführen, um eine Aussage zur Reduktion schwerwiegender Hyperglykämien zu ermöglichen.

Wir verweisen daher auf die Studie von Lalli et al. (4), indem bei 56 Typ 1–Diabetikern gezeigt wurde, dass neben einer verbesserten Unterzuckerwahrnehmung die Hyperglykämiehäufigkeit in der Lispro-Gruppe (7,4 Ereignisse) geringer war als in der Humaninsulin-Gruppe (11,5 Ereignisse, $P < 0,05$). Das bemerkenswerte an dieser Studie ist, dass diese Abnahme der Hypoglykämiehäufigkeit trotz eines verbesserten HbA_{1c}-Wertes beobachtet wurde. Auch wenn es bei diesem Studiendesign (6 Monate Behandlungsdauer) nicht möglich ist, einen Unterschied bei schwerwiegenden Hyperglykämien im klassischen Sinne (Fremdhilfe, iv Glukose, Glukagon) dingfest zu machen, so kann man davon ausgehen, dass die Patienten im Lispro-Arm ein geringeres Risiko für eine spätere schwere Hypoglykämie hatten.

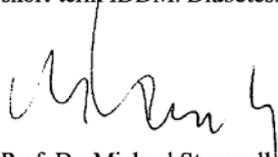
Aufsichtsvorsitzender: Dr. Hans-Joachim Klein
Medizinischer Vorstand und Sprecher des Vorstandes: Prof. Dr. med. Wolfgang E. Haig - Kautz
Kaufmännischer Vorstand: Dipl.-Kfm. Mathias Wolintel
Philip-Rosenthal-Straße 27 Steuernummer: 231 - 14904074 Bankverbindungen:
04103 Leipzig Deutsche Bank BLZ: 860 700 00 Kto: 1247 998
Telefon 0341 97 109 Internet: www.uniklinik-leipzig.de Sparkasse Leipzig BLZ: 860 555 92 Kto: 1180 117 006

Stellungnahme: Stumvoll – Seite 2 von 2

Wir schlussfolgern, dass Insulin Lispro über die Vermeidung milder Hypoglykämien auch zur Vermeidung schwerwiegenden Hypoglykämien beiträgt. Damit ist es herkömmlichem Humaninsulin in der Therapie des Typ-1-Diabetes überlegen.

Literatur:

- 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
- 2: Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, Rambotti A, Raptis S, Brunetti P, Cryer P, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med.* 1993 Sep 16;329(12):834-9.
- 3: Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, Cartechini MG, Bartocci L, Brunetti P, Bolli GB. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care.* 1999 Mar;22(3):468-77.
- 4: Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, Lepore M, Annibale B, Ciofetta M, Bottini P, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes.* 1993 Nov;42(11):1683-9.



Prof. Dr. Michael Stumvoll

37. Dr. med. Bernd Wegner

Adresse:

Seeaue 3
03042 Cottbus

Stellungnahme: Wegner – Seite 1 von 2

Stellungnahme B. Wegner zum Vorbericht A05/02: Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetes

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht A05/02

Strukturierung entsprechend Formblatt:

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Zu Seite 95 des Vorberichts

Aspart-Studien:

Die Autoren des Vorberichts versuchen, den Nachweis einer signifikant stärkeren Blutzuckersenkung unter Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin abzuwerten. Dazu weisen sie darauf hin, dass in den Aspart-Studien die Basalinsulin-Dosis jeweils statistisch signifikant höher lag als in der Humaninsulin-„Dosis“ (gemeint ist wahrscheinlich Humaninsulin-Gruppe).

Die Aspart-Studien wurden 4 - 9 Jahre später durchgeführt als die Lispro-Studien (s. Liste der eingeschlossenen Studien). Zu diesem Zeitpunkt war bereits durch die inzwischen gemachten klinischen Erfahrungen bekannt, dass bei Verwendung eines kurzwirkenden Insulinanalogons in der intensivierten Insulintherapie eine relativ höhere Dosis von Basalinsulin erforderlich ist als bei Verwendung eines Human (Normal)-Insulins. Denn aufgrund der unbestritten längeren Wirkdauer geht das Humaninsulin in die Basalrate stärker ein, und dieser Anteil muss bei Verwendung eines kurzwirkenden Insulinanalogons entsprechend durch ein Basisinsulin ersetzt werden.

Die deutlich unterschiedliche Wirkung von kurzwirkendem Humaninsulin und kurzwirkendem Insulinanalogon (Insulin Lispro) geht aus der Publikation Heinemann 1996 hervor (Anlage).

Der höhere Anteil von Basisinsulin bringt den Vorteil des kurzwirkenden Analogons gegenüber Normalinsulin erst zur Entfaltung.

Dass bei den Lispro-Studien keine HbA1C-Senkung erreicht wurde, lag wahrscheinlich an der damaligen Unkenntnis eines veränderten Verteilungsverhältnisses von kurzwirkendem Insulin und Basalinsulin bei Verwendung eines kurzwirkenden Insulinanalogons.

Bei Pumpenstudien – mit optimierter Basalrate – trat der Vorteil auch von Insulin-Lispro klar zu Tage (gegenüber Normalinsulin HbA1C-Senkung ohne Erhöhung der Anzahl von Hypoglykämien). Leider erfüllen diese Studien nicht das im Vorbericht vorgegebene Einschlusskriterium einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.

Zu Seite 96 des Vorberichts:

Bei der Auswertung der Untergruppe mit schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien sollte aus ärztlicher Verantwortung den Ergebnissen, die eine verminderte Rate solcher Hypoglykämien unter kurzwirkenden Insulinanaloga nachweisen, mehr Gewicht beigemessen werden. Denn schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien, in die ja auch solche mit Bewusstlosigkeit eingeschlossen sind, stellen eine fundamentale Bedrohung des Typ-1-Diabetikers dar und werden als solche von Patient und Angehörigen nachhaltig wahrgenommen. Tödliche Verläufe sind bekannt. Hier muss jedes Plus an mehr Sicherheit zählen!

Stellungnahme: Wegner – Seite 2 von 2

Stellungnahme B. Wegner zum Vorbericht A05/02: Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetes

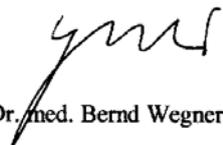
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Es wurde eine Mindestdauer der einbezogenen Studien von 24 Wochen vorgegeben und dabei Bezug genommen auf EMEA 2002.

Dadurch wurden u. a. Pumpenstudien mit einer Laufzeit von bis zu 2 x 16 Wochen (Cross-Over-Studien) ausgeschlossen (z. B. Renner 1999, Anlage; in Anhang B des Vorberichts, S. 124 – 126, nicht aufgeführt). Gerade die Pumpenstudien haben vermittelt, wie wichtig eine optimale Abdeckung des Insulinbasisbedarfs ist, um den Zusatznutzen einer Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetikern zur Wirkung zu bringen.

Es fragt sich, ob es grundsätzlich gerechtfertigt ist, Studien aufgrund von Kriterien auszuschließen, die erst im Nachhinein definiert, die Studien sonst aber sauber durchgeführt wurden..

Andererseits verwenden die Autoren des Vorberichts selbst mehrfach Studien (S. 101 u. 102), welche die vorgegebenen Kriterien nicht einhalten, aber trotzdem als Argumentation gegen kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden.


Dr. med. Bernd Wegner