

# **Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1**

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag A08-01  
Version 1.0  
Stand: 02.03.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

17.07.2008

**Interne Auftragsnummer:**

A08-01

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Unterschiede zur Bewertung A05-02.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Bewertungen anderer internationaler Institutionen.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3 Population .....</b>	<b>3</b>
2.3.1 Mindestalter der Patienten in Studien mit Insulin Glulisin .....	3
2.3.2 Definition des Höchstalters in den einzuschließenden Studien .....	4
<b>2.4 Intervention und Vergleichsbehandlung.....</b>	<b>5</b>
<b>2.5 Zielgrößen .....</b>	<b>5</b>
2.5.1 Untersuchung von Folgekomplikationen .....	5
2.5.2 Auswahl der Zielgrößen .....	6
2.5.3 HbA1c-Wert und Hypoglykämien .....	7
2.5.4 Postprandiale Blutzuckerwerte.....	8
2.5.5 Lebensqualität und Therapiezufriedenheit .....	8
<b>2.6 Studientypen .....</b>	<b>9</b>
2.6.1 Genereller Einschluss von nichtrandomisierten Studien.....	10
2.6.2 Berücksichtigung körperlicher Entwicklungsstadien.....	11
2.6.3 Studien im Rahmen des Zulassungsverfahrens der Insulinanaloga .....	11
2.6.4 Externe Validität .....	11
2.6.5 Einschluss nichtrandomisierter Studien zur Lebensqualität / Lebensstil .....	12
<b>2.7 Behandlungsdauer.....</b>	<b>13</b>
2.7.1 Internationaler Standard .....	13
2.7.2 Unterschiedliche Behandlungsdauer für verschiedene Zielgrößen.....	14
2.7.3 Durchführung von Langzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen .....	15
2.7.4 Cross-over-Studien.....	15
<b>2.8 Studiendesign zur Bewertung von Hypoglykämien .....</b>	<b>16</b>
<b>2.9 Informationsbewertung .....</b>	<b>17</b>
2.9.1 Validität der Messinstrumente .....	17
2.9.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	17

2.9.3	Verblindung des Behandlers als Punkt der Bewertung des Verzerrungspotenzials .....	17
<b>2.10</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>18</b>
2.10.1	Per-Protocol-Analysen .....	18
2.10.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	18
2.10.3	Meta-Analysen .....	19
2.10.4	Sensitivitätsanalysen .....	20
2.10.5	Effektmodifikatoren .....	21
<b>2.11</b>	<b>Spritz-Ess-Abstand und postprandiale Gabe .....</b>	<b>22</b>
2.11.1	Spritz-Ess-Abstand.....	22
2.11.2	Postprandiale Gabe.....	23
<b>2.12</b>	<b>Zusätzliche Daten und Informationen.....</b>	<b>23</b>
<b>2.13</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....</b>	<b>28</b>
3.1	Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen.....	28
3.2	Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen .....	30
<b>4</b>	<b>Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>33</b>
4.1	Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....	33
4.2	Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....	34
4.3	Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	35
	<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>87</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMG	Arzneimittelgesetz
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference of Harmonisation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

## **1    Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 23.09.2008 wurde der (vorläufige) Berichtsplan in der Version Nr. 0.1 vom 15.09.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 22.10.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 16.12.2008 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2    Würdigung der Stellungnahmen**

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

### **2.1    Unterschiede zur Bewertung A05-02**

In mehreren Stellungnahmen wurde kritisiert, dass die im vorliegenden Berichtsplan beschriebene Methodik sich weitgehend an die im Projekt A05-02 [1] definierte Methodik anlehne und somit nicht die spezifische Situation von Kindern und Jugendlichen berücksichtige. Es wurde gefordert, unter anderem die Einschlusskriterien, die Zielgrößen und die Recherche an die zugrunde liegende Fragestellung anzupassen, da ansonsten kein Erkenntnisgewinn im Vergleich zum Projekt A05-02 zu erwarten sei.

Das Projekt A05-02 [1] stellte eine Bewertung des Nutzens der kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 dar. Diese Bewertung war gemäß der Auftragsformulierung nicht auf eine spezielle Altersgruppe beschränkt. Somit umfasste die im Projekt A05-02 angewandte Methodik sowohl die Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga für die Patientengruppe der Erwachsenen als auch für die Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen. Entsprechend findet sich im Fazit des Abschlussberichts auch eine Aussage zu Kindern und Jugendlichen. Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht A05-02 wurde bereits von verschiedener Seite zur Methodik der Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga Stellung genommen. Diese Stellungnahmen sind im Abschlussbericht A05-02 berücksichtigt worden.

Ein Erkenntnisgewinn durch die erneute Bewertung ist schon allein dadurch zu erwarten, dass die Firma Novo Nordisk jetzt unpublizierte Daten zu Kindern und Jugendlichen übermittelt, was sie für den Bericht A05-02 noch verweigert hatte. So ergab die Recherche zum Auftrag A05-02 2 relevante Studien mit Kindern und Jugendlichen [2,3]. Diese erfüllten zwar alle Einschlusskriterien des Berichts, konnten jedoch nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da die Studien zum Zeitpunkt der Berichterstellung nicht vollständig publiziert waren und vonseiten des Sponsors Novo Nordisk keine nicht vertraulichen Studiendaten zur Verfügung gestellt wurden. Mittlerweile hat die Herstellerfirma Novo Nordisk die vollständige Übermittlung der notwendigen Studienunterlagen für die Bewertung der Insulinanaloga zugesichert.

Zudem waren für die pädiatrische Population zum Zeitpunkt der Berichterstellung lediglich Insulin Aspart und Insulin Lispro zugelassen. Seit Juni 2008 ist auch Insulin Glulisin für die

Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen [4], sodass auch hier von einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn auszugehen ist.

Zusammenfassend wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend zum Auftrag A05-02 der Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga erneut bewertet, da sich zum einen die Datengrundlage geändert hat, zum anderen Insulin Glulisin erst jetzt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen ist.

## **2.2    Bewertungen anderer internationaler Institutionen**

In den Stellungnahmen wurde auf die Bewertungen anderer internationaler Institutionen hingewiesen, in denen die Besonderheiten der Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen berücksichtigt worden seien. Insbesondere wurde dabei auf die Leitlinien des NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [5] und der Kanadischen Diabetes Association [6] sowie auf den Bericht der kanadischen HTA-Agentur CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [7] hingewiesen.

Die Methodik, die der Entwicklung von Leitlinien zugrunde liegt, entspricht nicht zwingend der einer Nutzenbewertung eines Arzneimittels, da mit Leitlinien ein anderes Ziel verfolgt wird. Insofern ist es nachvollziehbar, dass einer Leitlinie je nach Ausgestaltung ein anderer Schwerpunkt zugrunde liegt. Aus dieser Tatsache kann aber nicht der Schluss gezogen werden, dass durch die Methodik des vorliegenden Berichtsplans die besonderen Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen nicht berücksichtigt würden.

Im genannten HTA-Bericht der CADTH [7] werden zwar Besonderheiten der pädiatrischen Population diskutiert, die Kriterien für die Studienbewertung unterschieden sich jedoch von denen für Erwachsene nicht.

Zusammenfassend ergab sich kein Änderungsbedarf für den Berichtsplan.

## **2.3    Population**

### **2.3.1    Mindestalter der Patienten in Studien mit Insulin Glulisin**

Die Firma Sanofi-Aventis merkte in ihrer Stellungnahme an, dass durch die uneinheitliche Altersvorgabe, die im Berichtsplan für die zu bewertenden Insulinanaloga für den Einschluss von Studien angegeben ist, ein Verzerrungspotenzial bestehe. Im Rahmen der mündlichen Erörterung spezifizierte die Herstellerfirma ihre Befürchtung dahin gehend, dass Studien, in denen Insulin Glulisin bei Kindern unter 6 Jahren angewendet wird, nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, wenn die Studie von Sanofi-Aventis mit Insulin Glulisin als Testintervention durchgeführt wird, wohl aber, wenn diese von den Mitbewerbern mit Insulin Glulisin als Vergleichsintervention durchgeführt würde. Zudem wurde vermutet, dass in den einzuschließenden Studien durch die Alterseinschränkung für Insulin Glulisin

potenziell unterschiedliche Kollektive hinsichtlich der Anwendung der einzelnen Insulinaloga verglichen würden.

Zunächst ist anzumerken, dass sich die unterschiedlichen Einschlusskriterien bez. des Mindestalters aus dem Zulassungsstatus der 3 Insulinaloga ergeben. So ist Insulin Glulisin für Patienten unter 6 Jahren nicht zugelassen, während für Insulin Aspart und Insulin Lispro keine Alterseinschränkungen definiert sind.

In Bezug auf die in der wissenschaftlichen Erörterung vorgebrachten Argumente ist anzumerken, dass bei allen einzuschließenden Studien unabhängig vom Studienverantwortlichen sowohl für die Testintervention als auch für die Vergleichsintervention beurteilt wird, ob der jeweilige Zulassungsstatus der verwendeten Arzneimittel erfüllt ist. Ein Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse ist diesbezüglich folglich nicht gegeben.

Die Befürchtung, dass aufgrund der Altersvorgabe unterschiedliche Kollektive für die verschiedenen Insulinaloga in den Studien verglichen werden könnten, ist ebenfalls unbegründet. Die Randomisierung gewährleistet in den einzuschließenden Studien weitestgehend eine Gleichverteilung von u. a. auch den demografischen Faktoren (wie bspw. das Alter der Patienten) auf die Interventions- sowie die Kontrollgruppe. Sofern randomisierte Studien mit Insulin Glulisin vorliegen, in denen Kinder unter 6 Jahren eingeschlossen sind (gleichmäßig auf die Prüfinderventionen- als auch in der Vergleichsbehandlungsgruppe verteilt), stellt sich zunächst die Frage, wie hoch dieser Anteil ist und ob die Gesamtergebnisse dieser Studie durch das Ausmaß dieses Anteils beeinflusst ist. Beträgt der Anteil der unter 6-Jährigen bspw. weniger als 20 %, ist nicht von einer wesentlichen Beeinträchtigung der Ergebnisse der Gesamtstudie auszugehen. Anders ist dies, wenn der Anteil deutlich höher liegt. In diesen Fällen ist eine wesentliche Beeinflussung der Studienergebnisse nicht auszuschließen. Es ist dann zu prüfen, ob adäquate Subgruppenanalysen zu dem Patientenkollektiv mit mindestens 6 Jahren vorliegen. Diese können ggf. in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

Im Berichtsplan wurde als Konsequenz ergänzt, unter welchen Voraussetzungen Studien berücksichtigt werden, in die Patienten unter 6 Jahren (Insulin Glulisin) oder ab 18 Jahren (alle Insulinaloga) eingeschlossen werden.

### **2.3.2 Definition des Höchstalters in den einzuschließenden Studien**

In einer Stellungnahme wurde gefordert, das im Berichtsplan definierte Höchstalter von 18 Jahren auf den Einschlusszeitpunkt näher zu spezifizieren.

Im Berichtsplan wurde, wie allgemein bei der Erstellung von systematischen Übersichten üblich, das Alter zum Einschlusszeitpunkt in die Studie zugrunde gelegt. Um diese Festlegung im Berichtsplan deutlicher herauszustellen, wurde dieser Punkt ergänzt. Darüber hinaus

wurde in diesem Zusammenhang klargestellt, dass aufgrund der Fragestellung des Berichts das Alter der Kinder und Jugendlichen in den Studien zum Einschlusszeitpunkt unter 18 Jahre sein muss.

## **2.4 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Von einem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Ergebnisse aus Studien zur Pumpentherapie separat zu den Ergebnissen aus Studien mit Spritzenherapie analysiert werden sollten.

Eine getrennte Analyse dieser beiden Anwendungsmöglichkeiten ist sinnvoll und analog zur Darstellung im Projekt A05-02 [1] auch so vorgesehen. Um dies deutlicher herauszustellen, wurde im Berichtsplan ein Satz ergänzt, aus dem die getrennte Bewertung der verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten klarer hervorgeht.

## **2.5 Zielgrößen**

Von der Mehrzahl der Stellungnehmenden wurden die Relevanz sowie die Operationalisierung einiger Zielgrößen des Berichts für Kinder und Jugendliche hinterfragt. Die vorgebrachten Argumente sind in den nachfolgenden Abschnitten nach Themen geordnet dargestellt.

### **2.5.1 Untersuchung von Folgekomplikationen**

Es wurde angemerkt, dass die Beobachtung langfristiger Folgekomplikationen in Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht möglich bzw. unrealistisch sei. Als Argument wurde angeführt, dass die Inzidenz für Folgeerkrankungen bei Kindern generell marginal sei. Zudem würden Folgekomplikationen in dem „vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum, wie er in den Studien geboten wird, nicht auftreten“. Zur Untersuchung von Folgekomplikationen seien daher Studien über mehrere Jahrzehnte notwendig, was zum einen aufgrund der erst knapp 10 Jahre vorliegenden Marktzulassung von Insulin Lispro faktisch nicht möglich sei und zum anderen den Einschluss sehr junger Kinder erfordern würde. Einige Stellungnehmende forderten daher den Ausschluss von Zielgrößen wie bspw. Erblindung, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit, Amputation und Mortalität auch mit der Begründung, dass diese Parameter bereits über die Wirksamkeit im Rahmen der Zulassung abgebildet seien.

Es ist richtig, dass die Inzidenz von Folgekomplikationen wie Mortalität, terminale Niereninsuffizienz, Erblindung usw. im Kindes- und Jugendalter als Folgekomplikation des Diabetes mellitus gering ist. Dennoch ist es grundsätzlich möglich, Folgekomplikationen in Studien mit Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Es sind bspw. Studien vorstellbar, in denen die Vorstufen bzw. Progressionen von Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen untersucht werden. In diesen könnten regelmäßige Augenhintergrunduntersuchungen

durchgeführt werden, um das Fortschreiten einer Retinopathie zu bewerten. Solche Studien erfordern nicht zwingend den Einschluss sehr junger Kinder, da Progressionen auch bei Patienten messbar sind, deren Diabetesdiagnose schon weiter zurückliegt. In der randomisierten DCCT-Studie [8] wurde bspw. die Anwendung einer konventionellen mit einer intensivierten Therapie hinsichtlich des Auftretens von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 verglichen. Eine Analyse der Subgruppe der eingeschlossenen Jugendlichen zeigte, dass die intensivierte Therapie das Risiko für Folgekomplikationen verringert. Diese Auswertung verdeutlicht, dass Studien mit Kindern und Jugendlichen durchführbar sind, um Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Folgeerkrankungen aufzudecken, ohne, dass diese, wie in den Stellungnahmen behauptet, eine Laufzeit von deutlich mehr als 10 Jahren haben müssen. Die Marktzulassung von Insulin Lispro von ca. 10 Jahren kann daher nicht als Begründung für das generelle Nichtdurchführen von Studien zur Untersuchung von Folgekomplikationen angesehen werden. Auf die Notwendigkeit, speziell bei pädiatrischen Arzneimitteln die Sicherheitsaspekte für Kinder und Jugendliche in Langzeitstudien zu untersuchen, weist auch die EMEA in der ICH E 11 Guideline hin [9].

In Bezug auf das Argument, dass einige der im Berichtsplan definierten Zielgrößen bereits durch die Zulassung abgebildet seien, ist klarzustellen, dass im Rahmen des Zulassungsverfahrens bspw. der Nachweis der Reduktion von Folgekomplikationen nicht gefordert wird. Zudem ist der alleinige Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels vor allem bei einem Vergleich mit anderen Therapieoptionen nicht ausreichend, um den Zusatznutzen von Arzneimitteln zu bewerten. Hierfür ist die Durchführung von adäquaten Interventionsstudien erforderlich, in denen der Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber alternativen Behandlungsoptionen nachgewiesen ist.

Insgesamt sind sämtliche im Berichtsplan definierten Zielgrößen unabhängig von der Häufigkeit und dem Zeitraum des Auftretens als relevante Zielgrößen für Kinder und Jugendliche anzusehen. Ein Ausschluss von Zielgrößen könnte dazu führen, dass Studien, in denen die Folgekomplikationen untersucht werden (bspw. auch im Rahmen von Nachbeobachtungen), nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden können. Unabhängig davon verhindert die Auflistung der Zielgrößen zu Folgekomplikationen nicht die Feststellung eines Zusatznutzens, da sich dieser auch in den anderen Zielgrößen des Berichtsplans (bspw. Lebensqualität) manifestieren kann.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

### **2.5.2 Auswahl der Zielgrößen**

Von mehreren Stellungnehmenden wurde gefordert, die Relevanz aller im Berichtsplan genannten Zielgrößen wissenschaftlich zu belegen. Mit Verweis auf die ICH E 11 Guideline [9] wurde auf die Notwendigkeit einer systematischen Analyse der Literatur hingewiesen.

Zudem seien Befragungen der Betroffenen und der betreuenden Personen notwendig, um Informationen zu patientenrelevanten Zielgrößen zu erhalten.

In der ICH E 11 Guideline [9] wird erläutert, dass es notwendig sein könnte, unterschiedliche Zielgrößen für spezielle Altersgruppen zu entwickeln. Detaillierte Angaben dazu, wie bei der Auswahl von Zielgrößen für spezielle Populationen vorzugehen ist, finden sich nicht.

Die im Berichtsplan aufgeführten Zielgrößen ergeben sich auch durch die gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Nutzenbewertung. Diese beschreiben Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen und Lebensqualität als relevante Nutzenkriterien.

Es ist anzumerken, dass in den Anhörungsverfahren sowohl zum Vorbericht A05-02 als auch zum vorliegenden Berichtsplan die Möglichkeit für die Stellungnehmenden bestand, zusätzliche relevante Zielgrößen zu nennen. In der mündlichen Erörterung zum vorliegenden Berichtsplan wurden zwar einzelne wichtige Aspekte zur Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga speziell bei Kindern und Jugendlichen genannt; diese waren aber durch die definierten Zielgrößen des Berichtsplans bereits abgedeckt (bspw. Tumorentstehung als unerwünschte Arzneimittelwirkung, Beeinflussung des Tagesablaufs als Aspekt der Lebensqualität).

Zusammenfassend ergab sich aus den vorgebrachten Argumenten keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

### **2.5.3 HbA1c-Wert und Hypoglykämien**

In den Stellungnahmen wurde gefordert, den HbA1c-Wert unabhängig von der Erhebung der Hypoglykämien heranzuziehen, da Hypoglykämien ebenfalls als eigenständige Zielgröße des Berichts definiert seien. Von einem weiteren Stellungnehmenden wurde darüber hinaus gefordert, den HbA1c-Wert nicht nur bei der gleichzeitigen Erhebung von schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien, sondern auch von nicht schweren Hypoglykämien in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Die Vorgehensweise für die Bewertung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämien ist im vorläufigen Berichtsplan in der Tat missverständlich beschrieben. Die separate Betrachtung beider Zielgrößen ist aus Sicht des Instituts aus folgendem Grund jedoch nicht sinnvoll und nicht vorgesehen:

Eine stärkere Senkung des HbA1c-Werts in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie ist nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen, sondern könnte allein durch eine intensivere Blutzuckersenkung erklärt werden. Dies wiederum ist mit einem höheren Hypoglykämierisiko verbunden. Ein Vorteil wäre bspw. dann gegeben, wenn bei niedrigerem HbA1c-Wert nicht mehr Hypoglykämien auftreten. Die Interpretation des HbA1c-Werts bzw. der Hypoglykämieraten ist daher nur im

Rahmen einer gemeinsamen Betrachtung sinnvoll. Diese gemeinsame Betrachtung soll auch für nicht schwere Hypoglykämien durchgeführt werden.

Aufgrund der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente wurde im Berichtsplan im Abschnitt „Zielgrößen“ die gemeinsame Betrachtung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämien (schwere und nicht schwere) deutlicher herausgestellt.

#### **2.5.4 Postprandiale Blutzuckerwerte**

Mehrere Stellungnehmende forderten, den Parameter „postprandiale Blutzuckerwerte“ als eigenständige Zielgröße in den Bericht aufzunehmen. In diesem Zusammenhang wurde mit Verweis auf die IDF-Leitlinie [10] auf die Bedeutung des Parameters „postprandiale Blutzuckerwerte“ für die Entstehung von Folgeschäden hingewiesen.

Der Parameter „postprandialer Blutzuckerwert“ stellt per se keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Es liegen auch keine Belege dafür vor, dass dieser Blutzuckerparameter ein valider Surrogatendpunkt bspw. für mikro- und / oder makrovaskuläre Folgekomplikationen ist. Auch die von den Stellungnehmenden genannte IDF-Leitlinie [10] weist darauf hin, dass bislang keine Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien vorlägen, in denen geprüft wurde, ob die Kontrolle der postprandialen Plasmaglukose Auswirkungen auf makrovaskuläre Erkrankungen hat. Allerdings sei der Nutzen von Therapien mit spezifischer Wirkung auf den postprandialen Plasmaglukosespiegel belegt. Diese in der IDF-Leitlinie aufgeführten Studien und Meta-Analysen sind jedoch nicht geeignet, um die Validität des Parameters „postprandiale Blutzuckerwerte“ zu belegen. Zum einen beruhen die Behauptungen unter anderem auf Studien und Meta-Analysen, deren Validität generell kritisch zu hinterfragen ist. Zum anderen ist die zitierte IDF-Leitlinie als veraltet anzusehen, da die Ergebnisse der HEART2D-Studie [11] nicht berücksichtigt wurden. In dieser Studie zeigte die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte keine kardiovaskulären Vorteile. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Es sei angemerkt, dass sowohl die meisten der in der IDF-Leitlinie genannten Studien als auch die HEART2D-Studie nicht mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 durchgeführt wurden. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 liegen keine relevanten Daten vor.

Zusammenfassend ergab sich keine Änderung des Berichtsplans.

#### **2.5.5 Lebensqualität und Therapiezufriedenheit**

Von einem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Beschränkung auf RCTs zur Bewertung der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit nicht angemessen erscheine. Einige Stellungnehmende schlugen vor, diese Zielgrößen in nichtinterventionellen Studien zu erheben oder retrospektive Befragungen bei bereits eingestellten pädiatrischen Patienten und ihren Eltern durchzuführen. Dieses Vorgehen werde auch durch die EMEA gestützt [9]. Weiterhin wies ein Stellungnehmender darauf hin, dass die Frage nach der Vereinbarkeit der

Therapie mit dem Lebensstil in Fragebögen zur Therapiezufriedenheit nicht abgebildet sei, da es sich um standardisierte Fragebögen zur Therapiezufriedenheit bzw. Lebensqualität handele. In der Regel seien diese nicht auf Kinder und deren besondere Situation ausgerichtet und validiert.

Das Argument, dass die Zielgrößen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit in randomisierten Studien nicht angemessen bewertet werden können, wird vom IQWiG nicht geteilt. Es steht außer Frage, dass die Validität der Aussagen zu diesen Zielgrößen stark eingeschränkt ist, wenn die verwendeten Messinstrumente nicht auf die besondere Situation der pädiatrischen Population ausgerichtet und validiert sind. Diese Einschränkung ist aber unabhängig davon, welcher Studientyp der Untersuchung zugrunde liegt. So können auch nichtinterventionelle Studien oder retrospektive Befragungen von Patienten keine validen Ergebnisse für die Nutzenbewertung erzielen, wenn die Validität der zugrunde liegenden Messinstrumente nicht gewährleistet ist. Der Einsatz adäquater Messinstrumente ist unabhängig vom Studientyp generell in Untersuchungen zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit möglich. Die Ergebnisse aus methodisch adäquat durchgeführten randomisierten Studien sind dabei mit einer geringeren Ergebnisunsicherheit behaftet als Ergebnisse aus nichtinterventionellen Studien oder Befragungen.

In der vom Stellungnehmenden angeführten ICH E 11 Guideline [9] wird auf die Notwendigkeit der Durchführung von Langzeitstudien nach der Marktzulassung von pädiatrischen Arzneimitteln hingewiesen. Die Leitlinie enthält keine Empfehlungen dazu, welche Studiendesigns oder Messinstrumente adäquat für die Bewertung von Lebensqualität und Therapiezufriedenheit in Studien mit Kindern und Jugendlichen sind.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

## **2.6 Studientypen**

In mehreren Stellungnahmen wurde bemängelt, dass die Nutzenbewertung allein auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt wird. Dabei wurden von den Stellungnehmenden verschiedene Gründe für die aus ihrer Sicht notwendige Einbeziehung nichtrandomisierter Studien angeführt. Die vorgebrachten Argumente sind in den nachfolgenden Abschnitten nach Themen geordnet dargestellt. Keines der Argumente lässt jedoch aus Sicht des Instituts die Einbeziehung nichtrandomisierter Studien grundsätzlich als notwendig erscheinen, sodass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf des Berichtsplans ergibt. Davon unabhängig besteht im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht die Möglichkeit, auf qualitativ angemessene Studien anderer Evidenzstufen zu verweisen, die aus Sicht des jeweiligen Stellungnehmenden eine valide Beantwortung der Fragestellung des Berichts ermöglichen.

### **2.6.1    Genereller Einschluss von nichtrandomisierten Studien**

In den Stellungnahmen wurde gefordert, das gesamte Spektrum der verfügbaren Evidenz einzuschließen. Es wurde angeführt, dass das Vorgehen, ausschließlich randomisierte Studien in die Nutzenbewertung einzuschließen, nicht im Einklang mit den Leitlinien und HTA-Berichten anderer Länder stehe (NICE, CADTH) [5,7] und somit nicht dem internationalen Standard entspreche. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass die EMEA eine differenzierte Sichtweise bei klinischen Studien in Abhängigkeit vom Alter der Studienpopulation habe: So fordere die EMEA gemäß der ICH E 11 Guideline [9] und der „Note for Guidance“ [12] in der Pädiatrie nicht grundsätzlich RCTs. Darüber hinaus verweise auch das Methodenpapier des IQWiG (Version 3.0) [13] darauf, dass in begründeten Ausnahmefällen auch nichtrandomisierte Interventionsstudien eingeschlossen werden könnten.

Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCT) für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Durch die Randomisierung soll eine Gleichverteilung unbekannter und bekannter Confounder auf die Interventionsgruppe(n) sowie die Kontrollgruppe(n) sichergestellt werden, sodass, sofern in diesen Studien Unterschiede zwischen zwei Therapieoptionen beobachtet werden, diese auf die entsprechende Intervention zurückgeführt werden können. Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in verschiedenen Evidenzhierarchien wider, in denen in der Regel RCTs bzw. systematische Übersichten von RCTs für die Bewertung einer medizinischen Intervention mit dem höchsten Evidenzgrad versehen werden. Auch die EMEA fordert in der von den Stellungnehmenden angeführten „Note for Guidance“ [12] die Durchführung von randomisierten Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinzubereitungen.

Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es keinen internationalen Standard. Als internationaler Standard kann aber angesehen werden, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird [14,15]. In einer Übersicht über Kriterien, die in für das NICE-Institut erstellten HTA-Berichten angewandt wurden, zeigt sich dies deutlich [16]. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ausschließlich RCTs berücksichtigt, in besonderen Situationen (z. B. Third-Line-Therapie bei refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom) wurden auch andere Studienarten einbezogen. Die ausschließliche Einbeziehung von RCTs beschränkte sich dabei nicht nur auf „Effektivitätspunkte“, sondern galt auch für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit und sonstiger Aspekte des Patientennutzens [16]. Auch in dem von den Stellungnehmenden zitierten CADTH-Bericht zur Bewertung kurzwirksamer Insulinanaloga [7] wurden ausschließlich randomisierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Das im Methodenpapier (Version 3.0) [13] dargestellte Vorgehen geht konform mit dem beschriebenen internationalen Standard. Bei der vorliegenden Fragestellung ist die Durchführung von RCTs sinnvoll und möglich. Aus den Stellungnahmen sowie der wissenschaftlichen Erörterung gingen keine inhaltlichen Gesichtspunkte vor, die ein Ausweichen auf Studien höherer Ergebnisunsicherheit rechtfertigen.

### **2.6.2 Berücksichtigung körperlicher Entwicklungsstadien**

Von einem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass der Einfluss der unterschiedlichen Lebensumstände und körperlichen Entwicklungsstadien auf die Stabilität der Stoffwechsellage der Kinder und Jugendlichen in der Versorgungsrealität untersucht werden sollte. Hierzu sei der Einschluss epidemiologischer Studien erforderlich.

Die Anmerkung des Stellungnehmenden ist nicht als Argument gegen den Einschluss von randomisierten Studien anzusehen. Auch in randomisierten Studien ist die Möglichkeit gegeben, die Versorgungsrealität widerzuspiegeln. Eventuelle unterschiedliche Effekte durch die verschiedenen Lebensumstände und körperlichen Entwicklungsstadien könnten z. B. durch eine Subgruppenanalyse der verschiedenen Altersgruppen der eingeschlossenen Patienten gezeigt werden.

### **2.6.3 Studien im Rahmen des Zulassungsverfahrens der Insulinaloga**

Einige Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass die für das Zulassungsverfahren notwendigen Studien mit Kindern durchgeführt wurden. Gemäß den Vorgaben der ICH E 11 Guideline der EMEA [9] seien dabei Probanden in ausreichendem, aber geringem Umfang eingeschlossen worden. Der Einsatz der Medikamente im Rahmen einer RCT würde diesen Vorgaben nicht gerecht.

Die Argumentationsweise der Stellungnehmenden kann nicht nachvollzogen werden. Es ist sinnvoll in klinischen Studien, die Zahl der Patienten so gering wie möglich zu halten. Die Probandenzahl muss jedoch ausreichend sein, um die Fragestellung der klinischen Studie mit hinreichender Sicherheit beantworten zu können. Da RCTs den Goldstandard zur Untersuchung von Behandlungseffekten darstellen, sprechen die in den zitierten Leitlinien angeführten Anforderungen für den Einschluss von RCTs; mit dieser Studienform werden mit geringstmöglicher Probandenzahl die validesten Ergebnisse erzielt.

### **2.6.4 Externe Validität**

In den Stellungnahmen wurde kritisiert, dass ausschließlich die Wirksamkeit der Intervention unter Studienbedingungen (speziell RCTs), nicht aber in der Versorgungsrealität untersucht werde. In diesem Zusammenhang wurde darauf hingewiesen, dass RCTs grundsätzlich eine hohe interne Validität, aber eine geringe externe Validität aufweisen. Daher müssten auch nichtrandomisierte Studien eingeschlossen werden.

Bei der Diskussion um die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf „die Versorgungsrealität“ sind verschiedene Argumentationsebenen voneinander zu trennen.

Generell ist die Diskussion der externen Validität nur dann sinnvoll, wenn eine ausreichende Validität der Ergebnisse innerhalb der Studie vorliegt (interne Validität), d. h., die in der Studie beschriebenen Ergebnisse stellen eine weitgehend unverzerrte Schätzung der tatsächlichen Effekte innerhalb der untersuchten Patientenpopulation dar. Dies wird in einer Interventionsstudie durch die randomisierte Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsoptionen sowie das Vorhandensein einer Kontrollgruppe sichergestellt.

Die Randomisierung ist aber nicht zwingend ein Kriterium für eine geringe externe Validität. Diese hängt insbesondere von den Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie, dem Studiensetting usw. ab. So üben bspw. vor allem die Selektion bestimmter Patientengruppen sowie die Vorgabe strikt definierter Behandlungen und die engmaschige Nachverfolgung von Patienten einen Einfluss auf die externe Validität aus. Dies gilt auch für nichtrandomisierte Studien. Um den Einfluss dieser Studiencharakteristika möglichst gering zu halten und somit die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag der Patienten zu erhöhen, sind randomisierte, kontrollierte Studien, die sozusagen einen „beobachteten Behandlungsalltag des Patienten“ abbilden, als optimales Studiendesign anzusehen. In solchen Studien werden weder über den Behandlungsalltag hinausgehende Anforderungen an den Patienten gestellt noch definierte Studienvisiten vorgegeben. RCTs, die in dieser Art und Weise den Behandlungsalltag widerspiegeln, werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ diskutiert [17-20]. Solche RCTs, die das Patientenkollektiv und das Behandlungssetting so wählen, dass die im Allgemeinen vorhandenen Begleitmorbiditäten und Behandlungssituationen berücksichtigt werden, sind demzufolge denkbar und auch bereits durchgeführt worden. Die Behauptung, dass RCTs eine im Vergleich zu anderen Studienformen grundsätzlich eingeschränkte geringere externe Validität besäßen, ist daher falsch und damit auch die daraus abgeleitete zwingende Notwendigkeit der Einbeziehung nichtrandomisierter Studien.

Zusammenfassend sind für nichtrandomisierte Studien gleichermaßen wie für randomisierte Studien Fragen der Effektmodifikation bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu beachten. Statt der Einbeziehung nichtrandomisierter Studien, die eine unzureichende interne Validität aufweisen, ist die Durchführung von „Real World“-RCTs zu fordern, da solche Studien die Grundvoraussetzung einer validen Effektschätzung erfüllen.

### **2.6.5    Einschluss nichtrandomisierter Studien zur Lebensqualität / Lebensstil**

Ein Stellungnehmender merkte an, dass die Anzahl der in randomisierten Studien eingeschlossenen pädiatrischen Patienten aus ethischen Gründen so klein wie möglich gehalten werde. Eine Bewertung der Zielgrößen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit sei

daher aus den Untersuchungen, die im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden, nicht in ausreichendem Maße möglich.

Um zu beurteilen, ob eine Bewertung von Zielgrößen aus Studien mit geringen Fallzahlen möglich bzw. sinnvoll ist, muss der zu erwartende Effekt berücksichtigt werden. Falls große Auswirkungen einer Therapie bspw. auf die Zielgrößen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit zu erwarten sind, ist bereits eine geringe Fallzahl ausreichend für eine adäquate Bewertung dieser Zielgrößen. So war die Studie De Wit 2008 [21] mit 45 bzw. 46 eingeschlossenen Jugendlichen pro Behandlungsgruppe auf die Untersuchung der Lebensqualität ausgerichtet. Es erscheint daher realistisch, auch Studien mit kurzwirksamen Insulinaloga zur Fragestellung „Lebensqualität“ durchzuführen.

## **2.7    Behandlungsdauer**

Mehrere Stellungnehmende nahmen Bezug auf die im Berichtsplan definierte Mindestbehandlungsdauer der einzuschließenden Studien. Die verschiedenen angesprochenen Punkte werden nachfolgend diskutiert.

### **2.7.1    Internationaler Standard**

Mehrere Stellungnehmende merkten an, dass eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht dem internationalen Standard entspreche und auch von der EMEA nicht gefordert würde. Gemäß den Angaben der EMEA sei für Studien mit Kindern eine Behandlungsdauer von 12 Wochen ausreichend. Es wurde daher gefordert, Kurzzeitstudien nicht nur ergänzend darzustellen, sondern in die Nutzenbewertung einzuschließen. Zudem wurde kritisiert, dass der Berichtsplan lediglich auf die „Note for Guidance“ [12] der EMEA Bezug nimmt, ohne die Angaben in der speziell auf Kinder und Jugendliche ausgerichteten ICH E 11 Guideline der EMEA [9] zu berücksichtigen.

In der „Note for Guidance“ werden auch von der EMEA konfirmatorische Studien mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinaloga gefordert. Es erscheint sinnvoll, die Forderungen für den Nachweis der Wirksamkeit als Mindestanforderung für den Nachweis des Nutzens anzusehen. Das im Berichtsplan gewählte Einschlusskriterium ist somit kongruent zu dieser Empfehlung. Der Einschluss von Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen ist darüber hinaus insbesondere deshalb als klinisch sinnvoll anzusehen, weil eine mindestens 3-monatige Einstellungsphase bei Anwendung eines neuen Insulinpräparats oder eines neuen Therapieprinzips sinnvoll erscheint und damit Studien mit einer Laufzeit unter 6 Monaten keinen ausreichend langen Beobachtungszeitraum für die Phase einer stabilen Einstellung gewährleisten. Die Ergebnisse aus Studien mit einer Behandlungsdauer von 12 bis 24 Wochen werden ergänzend dargestellt, um zu prüfen, ob sich aus diesen Anhaltspunkte für Kurzzeit-Effekte ergeben. Um dies deutlicher herauszustellen, wurde dieser Punkt im Abschnitt „Ziele der Untersuchung“ ergänzt.

Die Aussage, dass gemäß den Angaben der EMEA für Studien mit Kindern und Jugendlichen eine Behandlungsdauer von 12 Wochen ausreichend sei, wurde in der Stellungnahme nicht mit einem Zitat belegt. Weder die „Note for Guidance“ der EMEA [12] noch die speziell auf die pädiatrische Population ausgerichtete ICH E 11 Guideline [9] der EMEA enthält konkrete Angaben oder Empfehlungen speziell zur Behandlungsdauer in pädiatrischen Studien. Vielmehr weist die ICH E 11 Guideline darauf hin, dass das Studiendesign und die statistischen Überlegungen für Studien für pädiatrische Studien nicht prinzipiell unterschiedlich zu Studien mit Erwachsenen seien. Das Argument des Stellungnehmenden kann daher nicht nachvollzogen werden.

Der Einwand, dass die ICH E 11 Guideline [9] in dem Abschnitt zur Mindestbehandlungsdauer im Berichtsplan nicht berücksichtigt wurde, ist berechtigt. Der Berichtsplan wird daher hinsichtlich dieses Punkts überarbeitet.

### **2.7.2 Unterschiedliche Behandlungsdauer für verschiedene Zielgrößen**

In den Stellungnahmen wurde gefordert, die Mindeststudiendauer analog zu den Vorgaben der EMEA und der FDA für jede Zielgröße separat festzulegen, und zwar vor allem für die Zielgrößen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit. Hinsichtlich der Zielgröße Hypoglykämien wurde mit Bezug auf den Satz „In designing studies, every attempt should be made to minimize the number of participants and of procedures, consistent with good study design“ der ICH E 11 Guideline [9] angemerkt, dass eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen ausreiche.

Das Ziel der Nutzenbewertung ist es, den Nutzen bzw. Schaden der kurzwirksamen Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche zu bewerten, die aufgrund ihrer chronischen Erkrankung diese Arzneimittel langfristig anwenden. Für diese Bewertung ist es unerlässlich, für jede im Bericht definierte patientenrelevante Zielgröße verlässliche Daten hinsichtlich einer Langzeitanwendung zugrunde zu legen. Die Erhebung adäquater Daten zur Langzeitanwendung ist – unabhängig davon, welche der definierten Zielgrößen untersucht wird – in Studien mit einer kurzen Behandlungsdauer nicht möglich, da diese lediglich Informationen über kurzfristige Effekte liefern, die bspw. für den Entwicklungs- und Zulassungsprozess von Medikamenten relevant sein können.

Unabhängig davon werden in dem „Reflection Paper“ der EMEA [22] Studien mit einer Dauer von „3–6 Monaten und mehr“ zur Bewertung der Lebensqualität empfohlen. Diese Empfehlung ist dabei nicht auf eine bestimmte Altersgruppe eingeschränkt. Der Einschluss von Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten ist somit nicht nur aus klinischen Gesichtspunkten sinnvoll, sondern auch bez. der Bewertung der Lebensqualität kongruent mit den Empfehlungen der EMEA. Dass Langzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen zur Untersuchung der Lebensqualität durchführbar sind, zeigt die randomisierte 12-Monats-Studie von De Wit et al., 2008 [21].

Auch die zitierte ICH E 11 Guideline [9] enthält keinen Verweis darauf, dass eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen für die Zielgröße Hypoglykämien als ausreichend angesehen wird.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.7.3 Durchführung von Langzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen**

In den Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass auch das AMG vorgebe, Studien mit Kindern und Jugendlichen möglichst kurz zu halten, um dieser Patientengruppe nicht unnötige Risiken zuzufügen. Dabei wurde auf § 40 Abs. 4 Nr. 2 AMG sowie § 41 Abs. 2 Nr. 2d AMG Bezug genommen, in denen das minimale Risiko und die minimalen Belastungen bzw. Unannehmlichkeiten geregelt seien, die bei der Durchführung von Studien mit Minderjährigen für die eingeschlossenen Patienten gewährleistet sein müssten. Die Zulässigkeit von Studien mit Kindern und Jugendlichen hänge daher von den in der Studie betrachteten Endpunkten ab. Von einem Stellungnehmenden wurde zudem kritisiert, dass keine Belege dafür vorlägen, dass Langzeitstudien den Nutzen kurzwirksamer Insulinanaloga sicherer belegen als Kurzzeitstudien.

Das Argument, dass gemäß den Bestimmungen des AMG die Durchführung von Langzeitstudien nicht möglich ist bzw. die Zulässigkeit von pädiatrischen Studien von den Endpunkten der Studien abhängt, kann seitens des IQWiG nicht nachvollzogen werden. Es erscheint nicht sinnvoll, für die Bewertung des Nutzens und Schadens eines Arzneimittels, das bei Kindern und Jugendlichen langfristig zur Behandlung chronischer Erkrankungen angewandt wird, auf Kurzzeitstudien zurückzugreifen. Auch die EMEA weist auf die Notwendigkeit von Langzeit-Follow-up-Studien hin [9]. Dass die Durchführung von Langzeitstudien mit Jugendlichen möglich ist, zeigt die DCCT-Studie [8]. Es mag sinnvoll sein, Kurzzeitstudien zu spezifischen Fragestellungen (z. B. Pharmakodynamik) im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchzuführen. Diese sind jedoch für die Bewertung eines langfristigen Nutzens nicht geeignet.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.7.4 Cross-over-Studien**

Von den Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Forderung einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen je Behandlungsarm für Cross-over-Studien nicht dem internationalen Standard entspreche. Zudem stimme dieses Einschlusskriterium nicht mit den Vorgaben der EMEA überein. So würde die EMEA für Studien im Cross-over-Design 4 Wochen als angemessen ansehen [12].

Die von den Stellungnehmenden genannte Behandlungsdauer für Cross-over-Studien bezieht sich auf explorative Studien. Diese sind für die vorliegende Fragestellung, nämlich der

Untersuchung eines Langzeitnutzens einer Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin oder einem anderen kurzwirksamen Insulinanalogon, nicht relevant. Für konfirmatorische Studien werden speziell für das Cross-over-Design keine Angaben gemacht. Generell rechtfertigt das Design einer Cross-over-Studie aber nicht per se eine kürzere Studiendauer, da diese allein von der zu untersuchenden Fragestellung abhängt und nicht vom Studiendesign. Der Vorteil einer Cross-over-Studie im Vergleich zu einem Parallelgruppenvergleich liegt darin, dass die Präzision der Schätzung bei gleicher Patientenzahl höher ist, da jeder Patient als seine eigene Kontrolle fungiert [23]. Deshalb ist in Bezug auf die vorliegende Fragestellung vielmehr jede Periode einer Cross-over-Studie als ein einzelner Parallelgruppenvergleich zu betrachten. Dadurch lässt sich für die Studiendauer von Crossover-Studien die gleiche Begründung anführen wie für Studien im Parallelgruppendesign. Für diese fordert die EMEA bei konfirmatorischen Studien eine Behandlungsdauer von 6 Monaten. Das im Berichtsplan dargestellte Vorgehen geht somit konform mit dem beschriebenen internationalen Standard.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

## **2.8 Studiendesign zur Bewertung von Hypoglykämien**

Von einem Stellungnehmenden wurden die Beschränkung auf RCTs sowie die festgelegte Mindeststudiendauer im Hinblick auf die Zielgrößen Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien hinterfragt. Dabei wurde Bezug genommen auf die Publikation Suh 2007 [24], laut derer ein häufiges Auftreten von schwerwiegenden Hypoglykämien zu einer langsamen Einschränkung der zerebralen Entwicklung führen könnten.

Es wird nicht angezweifelt, dass das Erleiden von schwerwiegenden Hypoglykämien ein großes Risiko für Kinder und Jugendliche darstellt. Umso notwendiger ist es aber, sich bei der Bewertung dieser Zielgröße auf verlässliche Daten zu stützen. Randomisierte Studien mit einer ausreichend langen Behandlungsdauer stellen dabei ein Studiendesign mit der höchsten Ergebnissicherheit dar. Auch seitens der Zulassungsbehörden werden maßgebliche Entscheidungen zu Sicherheitsaspekten auf Basis von RCT-basierter Evidenz gefällt. So interpretierte die FDA im Rahmen der Bewertung der Suizidalität bei der Depressionsbehandlung mit Fluoxetin ein Signal aus einer Safety-Datenbank der FDA aufgrund wahrscheinlicher starker Verzerrungen als irrelevant [25], da eine RCT-basierte Meta-Analyse [26] zu einem anderen Ergebnis kam.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

## **2.9 Informationsbewertung**

### **2.9.1 Validität der Messinstrumente**

In einer der Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Informationen zur Prüfung der Validität der Messinstrumente unzureichend seien.

Vorraussetzung für die weitere Bewertung von Ergebnissen ist, dass diese mit validierten Messinstrumenten erhoben wurden. Hierzu sind die Angaben auf Einzelstudienbene erforderlich, sodass ein allgemeines Prüfkonzepkt über die grundsätzliche Forderung der Validität hinaus nicht sinnvoll erscheint. Der entsprechende Verweis im Abschnitt „Informationsbewertung“ des Berichtsplans kann daher missverständlich sein und wurde aus diesem Grund umformuliert.

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

Von einigen Stellungnehmenden wurde kritisiert, dass das Vorgehen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studienergebnisse nicht nachvollziehbar sei. Die Stellungnehmenden befürchten, dass das beschriebene Vorgehen zu einer Fehleinschätzung der Studien führen könne. Es wurde gefordert, die Bewertung an internationale Standards anzupassen.

Ein international anerkannter Standard zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist nicht vorhanden. Von Jüni et al. 1999 [27] wurden 25 verschiedene Vorgehensweisen untersucht, die internationale Anwendung zur Einschätzung der Studienqualität finden. Die Untersuchung ergab, dass zwischen den jeweiligen Qualitätseinstufungen teilweise hohe Heterogenität bestand. Internationaler Konsens besteht mittlerweile aber darin, nicht die globale Studienqualität, sondern das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse endpunktspezifisch zu bewerten (Cochrane Handbook Version 5.0.1, Chapter 1; [28]). In Übereinstimmung mit diesem internationalen Konsens erfolgt im vorliegenden Bericht daher neben einer endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials zusätzlich eine separate Bewertung für die einzelnen Zielgrößen des Berichts. Die jeweiligen Parameter, die zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden (siehe Abschnitt 4.4.1 des Berichtsplans), sind international üblich. Sie entsprechen auch den im Cochrane Handbook aufgeführten Punkten. In der Erörterung zum vorliegenden Berichtsplan wurden keine konkreten Punkte genannt, die bei der geschilderten Vorgehensweise aus Sicht der Stellungnehmenden zusätzlich zu berücksichtigen sind.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.9.3 Verblindung des Behandlers als Punkt der Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Ein Stellungnehmender wies auf die Notwendigkeit hin, dass bei dem Einsatz von Insulinen mit unterschiedlichen Wirkprofilen der behandelnde Arzt über das Wirkprofil informiert sein

müsse. Das Heranziehen des Punkts „Verblindung“ zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sei daher unzulässig.

Es ist unbestritten, dass Situationen vorliegen können, in denen eine Verblindung der behandelnden Ärzte und Patienten nicht möglich ist. In solchen Situationen sind – sofern möglich – andere Anstrengungen zur Verzerrungsminimierung bzw. -einschätzung (z. B. verblindete Endpunkterhebung und -bewertung) zu fordern. Unabhängig davon, ob eine Verblindung in einer Studie möglich ist oder nicht, trägt das offene Studiendesign jedoch zum Verzerrungspotenzial bei. Daher ist es unerlässlich, diesen Punkt in die Bewertung des Verzerrungspotenzials einzuschließen.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

## **2.10 Informationssynthese und -analyse**

### **2.10.1 Per-Protocol-Analysen**

Ein Stellungnehmender wies darauf hin, dass eine adäquate Berücksichtigung der Per-Protocol-Analysen bei Nichtunterlegenheitsstudien notwendig sei.

In verschiedenen Guidelines ist das Problem geschildert, dass die üblichen Intention-to-treat-Strategien bei Nichtunterlegenheitsfragestellungen zu verzerrteren Ergebnissen führen können als eine Auswertung der Per-Protocol-Population [29,30]. Es wird empfohlen, bei Nichtunterlegenheitsfragestellungen die Kongruenz der Ergebnisse, basierend auf einer Intention-to-treat- und einer Per-Protocol-Auswertung, zu prüfen. Bei dieser Empfehlung bleibt unberücksichtigt, dass bei größeren Raten an nicht vollständig beobachteten Patienten beide Auswertungsstrategien substantiell verzerrte Ergebnisse liefern können [31,32]. Entscheidend sind in diesem Fall die Gründe für die unvollständige Beobachtung der Patienten und die Wahl der Ersetzungsmethode der Intention-to-treat-Strategie. Das IQWiG verfolgt auch bei Nichtunterlegenheitsfragestellung das Ziel, unverzerrte Ergebnisse auf Basis aller in die Studie eingeschlossenen Patienten zu erhalten. Zur Einschätzung einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse durch unvollständig beobachtete Patienten werden alle verfügbaren Informationen, auch die von Per-Protocol-Analysen, einbezogen.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

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

Einige Stellungnehmende wendeten ein, dass die im Berichtsplan festgelegte Nichtberücksichtigungsrate von 30 % als Grenze für den Ausschluss von Studienergebnissen willkürlich und restriktiv sei. Es wurde darauf hingewiesen, dass bspw. bei der Erhebung von Daten zur Lebensqualität die fehlende Validierung der Fragebögen in anderen Ländern zu hohen Ausfallraten führen könnte. Ebenfalls könne eine lange Studiendauer ein Grund für

eine höhere Rate an fehlenden Daten sein. Darüber hinaus wurde auf die besondere Problematik, Kinder für Studien zu rekrutieren, hingewiesen.

Die Festlegung der Nichtberücksichtigungsrate ist aus Sicht des IQWiG nicht restriktiv. Wie bereits im Berichtsplan beschrieben, zeigt die Untersuchung von Schulz et al., 2002 [33] auf, dass bei hohen Nichtberücksichtigungsraten ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt. In dieser Studie betrachteten die Autoren bereits Ausfallraten größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig [33]. Die im Berichtsplan definierte Rate von 30 % ist daher vergleichsweise liberal.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Nichtberücksichtigungsrate der Anteil der Patienten ist, der bei der Analyse eines Endpunkts nicht in die Auswertung einbezogen wurde. Dies ist nicht gleichzusetzen mit Patienten, die bspw. in einer Langzeitstudie die Therapie vorzeitig abbrechen oder als Protokollverletzer zu werten sind. Solche Patienten können auch nach Abbruch der Therapie weiter beobachtet und in die Auswertung der Studie eingeschlossen werden. Dies ist im Sinne einer adäquaten ITT-Strategie auch zu fordern.

Ein Sonderfall ist dann gegeben, wenn der Grund für den Ausschluss der Patienten eindeutig unabhängig von den Patientencharakteristika und der Gruppenzuteilung ist [31]. Dies kann bspw. bei der Erhebung von Daten zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit möglich sein, wenn die zur Erhebung verwendeten Fragebögen nicht in allen Ländern validiert sind. In einem solchen Fall kann in der Regel auch nach Ausschluss eines größeren Patientenkollektivs (bzw. eine Nichtberücksichtigungsrate von über 30 %) weiterhin von der Vergleichbarkeit der Gruppen durch Randomisierung ausgegangen werden. Der Einwand in den Stellungnahmen hinsichtlich dieser möglichen Sonderfälle ist daher berechtigt. Der Abschnitt zur Festlegung der Nichtberücksichtigungsrate wurde angepasst.

### **2.10.3 Meta-Analysen**

#### **Signifikanzschwelle bei Interaktionstests**

In einer Stellungnahme wird in Bezug auf Subgruppenanalysen die Festlegung des Signifikanzniveaus für statistische Tests auf Interaktion auf 0,2 kritisiert, was nicht der wissenschaftlichen Konvention entspräche.

Hierbei ist anzumerken, dass sich diese Festlegung nicht auf die Analyse von Subgruppeneffekten, sondern auf die Analyse möglicher Heterogenität zwischen Studien im Rahmen einer Meta-Analyse bezieht. Das IQWiG verwendet die Grenze von 0,2 zur Entscheidung, wann die Darstellung eines gemeinsamen Schätzers im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen soll und wann die Untersuchung möglicher Heterogenität erzeugender Faktoren angezeigt ist, so wie es sich auch in entsprechenden Empfehlungen wiederfindet [34].

Das bedeutet nicht, dass das IQWiG im Falle von Subgruppenanalysen bei einem p-Wert auf Interaktion zwischen 0,05 und 0,2 einen Beleg für das Vorliegen unterschiedlicher Effekte zwischen den Subgruppen ausspricht. Für einen Beleg fordert das IQWiG i. d. R. das übliche Signifikanzniveau von 0,05. Das IQWiG fasst jedoch p-Werte von 0,2 oder kleiner zumindest als Hinweis auf das Vorliegen einer möglichen Heterogenität auf, sodass ein gemeinsamer Schätzer nur in Ausnahmefällen als sinnvoll angesehen wird. Das schließt jedoch nicht aus, eine gemeinsame Aussage z. B. hinsichtlich eines Nutzenbelegs zu treffen.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **Verwendung von Modellen mit zufälligen Effekten**

Ein Stellungnehmender merkte an, dass die generelle Verwendung von Modellen mit zufälligen Effekten restriktiv und konservativ sei. Zudem seien die Ausnahmefälle, in denen Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden, a priori im Berichtsplan zu definieren. Der Stellungnehmende weist auf die Verwendung von Modellen mit festen Effekten bei unbedeutender Heterogenität der Studienergebnisse hin.

In den Methoden 3.0 des Instituts [13] ist unter Punkt 6.4.7 dargelegt, dass eine Meta-Analyse unter der Annahme fester Effekte ausreichend ist, wenn Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind. Diese Anhaltspunkte liegen jedoch häufig nicht vor, sodass zur Evaluierung der Studien in ihrer Gesamtheit die Annahme zufälliger Effekte hilfreich ist. Das Institut verwendet daher vorrangig Modelle mit zufälligen Effekten und weicht nur in begründeten Ausnahmefällen auf Modelle mit festen Effekten aus. Dieses Verfahren wird auch für das vorliegende Projekt so angewendet.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.10.4 Sensitivitätsanalysen**

Von einem Stellungnehmenden wurde gefordert, die geplanten Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Berichtsplanung näher zu spezifizieren.

In der vorläufigen Version des Berichtsplans ist aufgeführt, dass Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant sind. Explizit ist die Einstufung des Verzerrungspotenzials genannt. Da sich ggf. weitere methodische Faktoren erst durch die Sichtung der eingeschlossenen Studien ergeben, ist eine Spezifizierung auf Ebene des Berichtsplans nicht möglich. Es ist auch international üblich, dass solche methodische Faktoren zur Untersuchung von Heterogenität in Meta-Analysen herangezogen werden.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.10.5 Effektmodifikatoren**

#### **Verwendung des Begriffs „Effektmodifikator“ im Berichtsplan**

Eine Stellungnahme kritisierte, dass der Berichtsplan entgegen früheren Berichten des IQWiG semantisch auf Effektmodifikatoren anstelle von Subgruppenanalysen fokussiere. Zudem wurde mit Bezug auf die Publikation Rothwell 2005 [35] darauf hingewiesen, dass die nicht abschließende Prädefinition von Subgruppenanalysen nicht dem internationalen Standard entspreche. Auch wurde gefordert, die Anzahl der geplanten Subgruppenanalysen zu begrenzen.

In dem Abschnitt „Effektmodifikatoren“ ist die Methodik zur Evaluierung von Faktoren beschrieben, die möglicherweise die Effekte in einer Studie beeinflussen. Dies können neben Patientencharakteristika auch Spezifika der Behandlung sein. Subgruppenanalysen dienen primär der Untersuchung des Einflusses von Patientencharakteristika auf die Ergebnisse. Um zu verdeutlichen, dass darüber hinaus auch Behandlungsspezifika einen Einfluss auf die Effekte haben können, wurde zur sprachlichen Abgrenzung der Begriff „Effektmodifikator“ verwendet. Unabhängig von der Benennung der Analysen wird das IQWiG bei der Untersuchung möglicher Effektmodifikatoren die biometrischen Grundsätze für Subgruppenanalysen berücksichtigen. Diese sind in den Allgemeinen Methoden 3.0, Kapitel 6.2.4 explizit aufgeführt [13]. Die geplanten und zu untersuchenden möglichen Effektmodifikatoren sind im Berichtsplan dargestellt. Sofern im Laufe der Berichtserstellung Hinweise auf weitere mögliche Effektmodifikatoren vorliegen, werden diese ebenfalls betrachtet. Unter Berücksichtigung der Forderung in den Stellungnahmen, die Anzahl der Analysen zu begrenzen, wurden die Parameter „Begleiterkrankungen“ und „Begleitbehandlung“ als Faktoren der Effektmodifikation aus dem Berichtsplan herausgenommen, da diese von untergeordneter Bedeutung für Kinder und Jugendliche sind.

Zur besseren Verständlichkeit wurde die Überschrift des entsprechenden Abschnitts im Berichtsplan umbenannt in „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“.

#### **Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen als Effektmodifikator**

Ein Stellungnehmer wies darauf hin, dass Kinder und Jugendliche allein aufgrund ihres Alters per se eine Patientengruppe seien, die Schwierigkeiten mit der Wahrnehmung und Kommunikation von Hypoglykämien habe. Es wurde gefordert, diesen Punkt im Berichtsplan zu berücksichtigen.

Es ist nicht auszuschließen, dass in Studien mit Kindern und Jugendlichen Unterschiede hinsichtlich der Kommunikationsfähigkeit zwischen den Altersgruppen bestehen. So ist diese in der Regel bei Kleinkindern als naturgemäß geringer anzusehen als bei Jugendlichen. Dieser Problematik muss im Rahmen der Studienplanung von den Studienverantwortlichen Rechnung getragen werden. So muss gewährleistet sein, dass die Erhebung der Zielgrößen

trotz möglicher Einschränkungen der Kommunikationsfähigkeit adäquat und valide erfolgt. Unabhängig davon würde sich eine Beeinflussung der Ergebnisse durch eine unterschiedliche Kommunikationsfähigkeit der Patienten in einer Studie auch zeigen, bspw. im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse von Subgruppen verschiedener Altersklassen.

Aufbauend auf dem Argument des Stellungnehmenden wurde im Berichtsplan der Effektivitätsmodifikator „Alter“ (Abschnitt 4.5.4 des Berichtsplans) dahin gehend spezifiziert, als dass darunter die Analyse verschiedener Altersgruppen zu verstehen ist.

## **2.11 Spritz-Ess-Abstand und postprandiale Gabe**

### **2.11.1 Spritz-Ess-Abstand**

In einigen Stellungnahmen wurde auf die Bedeutung der Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstands für Kinder und Jugendliche hingewiesen. Darüber hinaus wurde von den Stellungnehmenden auf die Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik der Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin und den Einfluss auf die postprandialen Blutzuckerspitzen hingewiesen.

Die Thematik eines ggf. unterschiedlichen Spritz-Ess-Abstands der Insulinanaloga und Humaninsulin wurde im Projekt A05-02 [1] bereits ausführlich diskutiert. Es wird nicht angezweifelt, dass die Insulinanaloga aufgrund ihres Wirkprofils die postprandialen Blutzuckerspiegel bei einer mahlzeitennahen Anwendung stärker senken als Humaninsulin. Die Frage ist aber, ob eine gezielte Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte einen Zusatznutzen bzw. Vorteil für Kinder und Jugendliche bietet. Dies wäre bspw. dann gegeben, wenn diese Therapie zu einer Reduktion der Rate schwerwiegender mikro- und / oder makrovaskulärer Ereignisse führen würde. Dies ist allerdings umstritten (siehe Abschnitt 2.5.4).

Generell wird die Notwendigkeit, bei der Anwendung von Humaninsulin einen festen Spritz-Ess-Abstand einzuhalten, in der Fachwelt kontrovers diskutiert. Dies spiegelte sich auch im Anhörungsverfahren zum vorliegenden Auftrag wider, in dem auch positive Erfahrungen mit einer mahlzeitennahen Gabe von Humaninsulin in der alltäglichen Praxis dargelegt wurden (siehe auch Abschnitt 4.3, Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung). Insgesamt sind qualitativ hochwertige Langzeitstudien wünschenswert, in denen die Anwendung der Insulinanaloga mit der Gabe von Humaninsulin, jeweils ohne vorgegebenen Spritz-Ess-Abstand, verglichen wird. Der Nachweis eines Vorteils der Insulinanaloga in einem solchen Studiendesign würde dann einen Beleg für den Zusatznutzen der Insulinanaloga darstellen.

Aus dem vorgebrachten Argument ergab sich zusammenfassend keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.11.2 Postprandiale Gabe**

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass in mehreren Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen [36-42] aufgrund der flexiblen Dosierung der Insulinanaloga ein Vorteil gegenüber Humaninsulin bei gleichem HbA1c-Wert nachgewiesen sei. Darauf aufbauend wurde auf die gemäß Zulassung mögliche postprandiale Gabe aufmerksam gemacht. In diesem Zusammenhang wurde kritisiert, dass die Patientengruppe mit einer Indikation zur postprandialen Insulinapplikation durch die dem Bericht zugrunde liegende Methodik nicht erfasst sei.

Es ist richtig, dass die Insulinanaloga auch zur postprandialen Gabe zugelassen sind. Unabhängig vom Zulassungsstatus ergäbe sich aus dieser Anwendungsmöglichkeit aber erst dann ein Vorteil für die Insulinanaloga, wenn nachgewiesen wäre, dass die postprandiale Gabe der Insulinanaloga einen Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte besitzt. Unter den von den Stellungnehmenden genannten Studien befanden sich zwar Untersuchungen, in denen die postprandiale Gabe von Insulinanaloga gegenüber einer präprandialen Gabe von Humaninsulin verglichen wurde (Deeb 2001, Tupola 2001) [36,41]; in diesen Studien war jedoch für Humaninsulin ein fester Spritz-Ess-Abstand vorgegeben. Zudem handelte es sich bei allen Studien um Kurzzeitstudien. Abgesehen davon zeigte sich in keiner dieser Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weder in Bezug auf den HbA1c noch hinsichtlich der Hypoglykämierate. Inwieweit sich die Ergebnisse aus diesen Studien auf die Langzeitbehandlung übertragen lassen, ist unklar. Hierfür wären adäquat gepowerte Langzeitstudien wünschenswert.

Unabhängig davon ist vorstellbar, dass der Zeitpunkt der Insulingabe die Effekte beeinflusst. Daher wurde dieser Faktor als Effektmofikator in den Berichtsplan aufgenommen.

### **2.12 Zusätzliche Daten und Informationen**

In den Stellungnahmen wurde auf potenziell relevante Studien bzw. Informationen verwiesen. Unter anderem wurden die Behandlungsergebnisse der DPV Wiss Datenbank sowie publizierte Studien mit Insulinanaloga [36-42] von den Stellungnehmenden als potenziell relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. Bei der Erstellung des Vorberichts wird die Relevanz der genannten Quellen geprüft.

### 2.13 Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. 30.03.2007 [Zugriff: 26.08.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-02\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).
2. Arslanian S, Foster C, Wright N, Stender S, Hu P, Hale P et al. Comparison of insulin aspart, regular insulin, and insulin lispro in basal bolus therapy with NPH to treat pediatric patients with type 1 diabetes mellitus [P2150]. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A517-A518.
3. Pankowska W, Wiedermann G, Nazim J, Szalecki M, Urban M. Insulin aspart continuous subcutaneous infusion in preschool children: superior caregiver satisfaction versus multi-injection therapy [P1780]. *Diabetes* 55(Suppl 1): A411.
4. Sanofi Aventis. Apidra 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2008.
5. National Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. London: NICE; 2004. (NICE Clinical Guideline; Band 15). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG015NICEguideline.pdf>.
6. Canadian Diabetes Association. Type 1 diabetes in children and adolescents. . *Can J Diabetes* 2003; 27(Suppl 2): S84-S90.
7. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Sipson S et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. (Technology Report; Band 87). URL: <http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/706>.
8. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125(2): 177-188.
9. European Medicines Agency. ICH Topic E 11: clinical investigation of medicinal products in the paediatric population; step 5 [online]. 01.2001 [Zugriff: 11.02.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>.
10. International Diabetes Federation. Leitlinie für die postprandiale Glukoseeinstellung. Brüssel: IDF; 2007. URL: [http://www.idf.org/webdata/docs/German\\_GMPG%20Final%20110108.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/German_GMPG%20Final%20110108.pdf).

11. Raz I, Wilson P, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt A et al. Hyperglycemia and Its Effect after Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (HEART2D). San Francisco, California: 2008. (American Diabetes Association, 68th Scientific Sessions).
12. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [online]. 30.05.2002 [Zugriff: 11.02.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 11.02.2009]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
14. Institute of Medicine. Knowing what works in health care: a roadmap for the nation. Washington: National Academic Press; 2008. URL: [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=12038&page=R1](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=12038&page=R1).
15. Norris SL, Atkins D. Challenges in using nonrandomized studies in systematic reviews of treatment interventions. *Ann Intern Med* 2005; 142(12 Pt 2): 1112-1119.
16. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. *Health Technol Assess* 2003; 7(34): iii-64.
17. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, Gerber RA, Hobbs FD, Martinez L et al. Real-world trials to answer real-world questions. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(8): 747-754.
18. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 28.
19. March JS, Silva SG, Compton S, Shapiro M, Califf R, Krishnan R. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162(5): 836-846.
20. Fransen GA, Van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Muris JW, Laheij RJ, Numans ME et al. Pragmatic trials in primary care: methodological challenges and solutions demonstrated by the DIAMOND-study. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 16.
21. De Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ et al. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1521-1526.

22. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products [online]. 27.07.2005 [Zugriff: 16.08.2007]. URL:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf>.
23. Senn S. Cross-over trials in clinical research. Chichester: Wiley; 2002.
24. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007; 55(12): 1280-1286.
25. Stone MB, Jones ML. Clinical review: relationship between antidepressant drugs and suicidality in adults [online]. 17.11.2006 [Zugriff: 26.01.2009]. URL:  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>.
26. Beasley CM Jr., Ball SG, Nilsson ME, Polzer J, Tauscher-Wisniewski S, Plewes J et al. Fluoxetine and adult suicidality revisited: an updated meta-analysis using expanded data sources from placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(6): 682-686.
27. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999; 282(11): 1054-1060.
28. Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008.
29. European Medicines Agency. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority [online]. 27.07.2000 [Zugriff: 11.02.2009]. URL:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/048299en.pdf>.
30. European Medicines Agency. ICH Topic E 9: statistical principles for clinical trials; step 5 [online]. 08.1998 [Zugriff: 11.02.2009]. URL:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036396en.pdf>.
31. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
32. Wiens BL, Zhao W. The role of intention to treat in analysis of noninferiority studies. *Clin Trials* 2007; 4(3): 286-291.
33. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
34. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin (Munich)* 2000; 95(2): 109-116.

35. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" *Lancet* 2005; 365(9453): 82-93.
36. 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(5): 1175-1179.
37. Fairchild JM, Ambler GR, Genoud-Lawton CH, Westman EA, Chan A, Howard NJ et al. Insulin lispro versus regular insulin in children with type 1 diabetes on twice daily insulin. *Pediatr Diabetes* 2000; 1(3): 135-141.
38. 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. *Diabet Med* 2003; 20(8): 656-660.
39. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002; 24(4): 629-638.
40. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Raguideau N et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62(6): 265-271.
41. 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): 654-658.
42. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996; 13(1): 47-52.

### 3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

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

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

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	nein							
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Reißer, Thomas, Dr.	ja	nein						
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Sadow, Jürgen, Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutscher Diabetiker Bund e. V.	Lilienfeld-Toal, Hermann von, Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH	Weber, Hans, Dr.	ja	nein						
Lilly Deutschland GmbH	Kazda, Christof, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein
Lilly Deutschland GmbH	Kretschmer, Beate, Priv.-Doz. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH	Schnorpfeil, Willi, Dr.	ja	nein						

<b>Organisation / Institution / Firma</b>	<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Novo Nordisk Pharma GmbH	El-Hashimi, Karim, Dr.	ja	nein						
Novo Nordisk Pharma GmbH	Rendschmidt, Till	ja	nein						
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Paar, Dieter W., Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Frick, Markus, Dr.	ja	nein						
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Knollmeyer, Johannes, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Thole, Henning	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Wahler, Steffen, Dr.	ja	nein						
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Rössel, Antje	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

**3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Seewi, Ora, Dr.	nein							

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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

##### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma
El-Hashimi, Karim, Dr.	Novo Nordisk Pharma GmbH
Ernst, Stefan	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Frick, Markus, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Kazda, Christof, Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Knollmeyer, Johannes, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Kretschmer, Beate, Priv.-Doz. Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Lilienfeld-Toal, Hermann von, Prof. Dr.	Deutscher Diabetiker Bund e. V.
Potthast, Regine, Dr.	IQWiG
Reißer, Thomas, Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Rendschmidt, Till	Novo Nordisk Pharma GmbH
Sadow, Jürgen, Prof. Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Sawicki, Peter T., Prof. Dr.	IQWiG
Schnorpfeil, Willi, Dr.	Novo Nordisk Pharma GmbH
Seewi, Ora, Dr.	privat
Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Thole, Henning	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

#### 4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	<b>Begrüßung und Einleitung</b>
<b>TOP 1</b>	<b>Alter der Patienten in Studien mit Insulin Glulisin</b>
<b>TOP 2</b>	<b>Zielgrößen der Nutzenbewertung</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Untersuchung von Folgekomplikationen</li><li>▪ Bewertung der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit</li><li>▪ Zusätzliche relevante Zielgrößen</li></ul>
<b>TOP 3</b>	<b>Methodische Punkte</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bewertung des Verzerrungspotenzials</li><li>▪ Effektmodifikatoren</li></ul>
<b>TOP 4</b>	<b>Zusätzliche Daten und Informationen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ergebnisse der DPV-Wiss-Datenbank</li></ul>
<b>TOP 5</b>	<b>Verschiedenes / Verabschiedung</b>

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

- Datum: 16.12.2008, 10:00 bis 12:05 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich begrüße Sie zur wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A08-01 „Kurzwirksame Insulinaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1“.

Ich muss Sie darauf aufmerksam machen, dass elektronisch und zusätzlich stenografisch aufgezeichnet wird, was wir hier sagen. Daraus erstellen wir im Anschluss ein Wortprotokoll, das Sie nachlesen können. Wenn Sie mit diesem Vorgehen nicht einverstanden sind, können Sie an dieser Erörterung nicht teilnehmen. Eigene elektronische Aufzeichnungen sind nicht gestattet. Gibt es zum Ablauf Fragen? – Frau Kretschmer.

**Beate Kretschmer:** Ich habe nur eine vorläufige Tagesordnung bekommen. Hat sich an der Tagesordnung noch etwas geändert?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** An der Tagesordnung hat sich nichts geändert.

**Tagesordnungspunkt 1:**  
**Alter der Patienten in Studien mit Insulin Glulisin**

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Potthast bitte.

**Regine Potthast:** Unsere Frage richtet sich an die Firma Sanofi-Aventis. Zunächst einmal zum Hintergrund: Im Berichtsplan ist speziell für Studien mit Insulin Glulisin eine Alterseinschränkung für die eingeschlossene Population definiert, nämlich ein Mindestalter von 6 Jahren. Die Vorgabe ergibt sich aus dem Zulassungsstatus für Insulin Glulisin: Nach der Fachinformation ist Insulin Glulisin für Kinder unter 6 Jahren nicht zugelassen. Für die beiden anderen Insulinanaloga gibt es diese Vorgabe nicht.

Sie merken in Ihrer Stellungnahme an, dass durch die uneinheitliche Altersvorgabe für die Insulinanaloga ein Verzerrungspotenzial für die einzuschließenden Studien besteht. Inwieweit sehen Sie darin ein Verzerrungspotenzial für diese Studien?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Das Verzerrungspotenzial ergibt sich nach unserer Einschätzung daraus, dass für Glulisin die Patienten erst ab einem Alter von 6 Jahren eingeschlossen werden, bei den zum Vergleich anstehenden Analoga und beim Humaninsulin aber auch jüngere Patienten eingeschlossen werden. Insofern kann die Vergleichbarkeit der Wirkstoffe untereinander verzerrt sein.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Sie meinen also Studien, in denen Insulinanaloga untereinander verglichen werden oder Insulinanaloga mit Humaninsulin oder in beiden Studiendesigns.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Ja. Es wäre letztlich nicht handhabbar, weil in der Vergleichsgruppe dieser Studie auch Patienten mit Lispro enthalten sind, die jünger als 6 Jahre alt waren. Sie würden sie in dieser Studie ausschließen, in anderen Studien hingegen einschließen. Das entbehrt einer gewissen Logik.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Gemäß dem Zulassungsstatus ist Insulin Glulisin für Kinder unter 6 Jahren nicht zugelassen. Unsere Bewertungen finden im Rahmen des Zulassungsstatus statt. Deshalb gibt es das Problem der Übertragbarkeit von Studienergebnissen, die außerhalb der Zulassung durchgeführt werden. Daher ist es nicht möglich, Studien außerhalb der Zulassung konsequenzlos einzuschließen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Das würde zur Folge haben: Wenn Sie das Einschlusskriterium, so, so wie es in 4.1.1 und 4.1.2 des Berichtsplans beschrieben ist, anwenden, müsste die Zulassungsstudie von Glulisin für Kinder und Jugendliche vollständig ausgeschlossen werden. Denn die Nichterfüllung des Einschlusskriteriums bedeutet für uns: Ausschluss der Studie.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Mit diesem Umstand kann man umgehen. Beispielsweise werden in manchen Studien Protokollverletzer eingeschlossen. Wenn ein Protokollverletzer das Einschlusskriterium eines systematischen Reviews, das erstellt wird, nicht erfüllt, muss man sich die Frage stellen, ob die eine von 1 000 Personen so relevant ist, dass man diese Studie ausschließt. Aber mit dem Umstand an sich kann man erst einmal umgehen.

Man könnte etwa beschreiben, dass ein bestimmter Prozentsatz von Patienten unterhalb dieses Alters liegt, oder versuchen, eine entsprechende Auswertung für die interessierende Altersgruppe zu bekommen. Das wäre aber ein anderer Punkt.

Trotzdem habe ich noch nicht verstanden, warum Sie ein Verzerrungspotenzial sehen, wie Sie es beschrieben haben. Was konkret ist verzerrt?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Verzerrt ist, dass wir unterschiedliche Kollektive miteinander vergleichen. Wenn Lilly eine Studie von Lispro gegen Glulisin gemacht hätte, würden Sie sie einschließen. Wenn wir eine Studie von Glulisin gegen Lispro durchführten, würden Sie sie nicht einschließen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das meinen Sie. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Das ist ein grundsätzliches Missverständnis. Selbstverständlich sehen wir uns bei sämtlichen Studienarmen an, ob die jeweiligen Einschlusskriterien erfüllt sind. Die Frage ist nicht, ob die Studie von Sponsor A oder B durchgeführt worden ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Das hieße für diese Studie, Sie würden die Patienten im Lispro-Arm unter 6 Jahren einschließen, in Glulisin müssten sie herausgenommen werden.

**Thomas Kaiser:** Nein.

**Johannes Knollmeyer:** Lassen Sie mich den Punkt noch einmal von einer anderen Seite ansprechen. Für unser Vorgehen in klinischen Studien ist völlig klar, dass man nicht von Ein-

und Ausschlusskriterien abweichen darf, wenn man sie definiert hat. Das gilt für mich auch für den Berichtsplan und den darauf aufbauenden Vor- und Abschlussbericht. Sie schreiben:

„Für Insulin Glulisin ergibt sich aus dem Zulassungsstatus darüber hinaus folgende zusätzliche Charakterisierung der Population: Insulin Glulisin ist laut Fachinformation [3] nicht zugelassen bei Kindern unter 6 Jahren.“

An anderer Stelle heißt es unter Punkt 4.1.2 „Intervention und Vergleichsbehandlung“, dass sich Studien innerhalb des Zulassungsstatus bewegen müssen. Die Studie D3001 tut das nicht. Damit lautet die Konsequenz aus meiner Sicht, diese Studie nicht einzuschließen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Hier liegt eine Mischung von Missverständnissen und einem Spezifikationsbedarf im Berichtsplan vor. Das kann man aufgreifen; das ist unproblematisch.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Ich bitte Sie, den Berichtsplan an dieser Stelle zu ändern, damit sich daraus keine Schwierigkeit ergibt. Nach unserem Dafürhalten muss man sich konsequent an die Bedingungen halten, die vorgegeben sind.

**Thomas Kaiser:** Das ist unproblematisch.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir werden klarstellen, dass das nicht gemeint ist. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Ich möchte Folgendes ergänzen: Dieses Verzerrungspotenzial käme deutlich in einer metaanalytischen Zusammenfassung zum Tragen, die grundsätzlich vorgesehen ist. Es wäre durchaus auch in einer Sensitivitätsanalyse oder in indirekten Vergleichen denkbar, die hier aber nicht vorgesehen sind.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das werden wir klarstellen. – Gibt es noch weitere Fragen zum Tagesordnungspunkt 1? – Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Man kann noch ergänzend sagen, dass die Studie nach unten offen war. Im Alter von 4 bis 5 Jahren sind nur 9 Patienten eingeschlossen worden, was letztlich der Häufigkeit des Krankheitsbildes in dieser Altersgruppe entspricht. An diesem Punkt kann man auch die Zulassungsbehörden verstehen, die sagen: Wenn die Zahl so klein ist, fangen wir mit der Zulassung erst in einem etwas höheren Lebensalter an.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön.

## **Tagesordnungspunkt 2: Zielgrößen der Nutzenbewertung**

### 2.a: Untersuchung von Folgekomplikationen

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Von der Mehrzahl der Anwesenden wurde die Relevanz einiger Zielgrößen des Berichts für Kinder und Jugendliche hinterfragt und angemerkt, dass die Beobachtung langfristiger Folgekomplikationen in Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht möglich beziehungsweise unrealistisch ist. Wir möchten gerne mit Ihnen diskutieren, inwiefern die Relevanz dieser Zielgrößen Ihrer Meinung nach hinterfragt werden muss und warum die Untersuchung beispielsweise solcher Endpunkte wie Augenhintergrunduntersuchungen in Studien mit Kindern nicht möglich ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Kazda.

**Christof Kazda:** Hier gibt es ein kleines Missverständnis bezüglich der Interpretation dieses Kritikpunkts am Berichtsplan. Soweit mir bekannt ist, hat niemand behauptet, dass die Untersuchung solcher Endpunkte nicht möglich ist. Selbstverständlich ist es möglich, bei Kindern und Jugendlichen in Studien auch mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen zu untersuchen.

Es geht nur darum, dass das erste kurzwirksame Insulinanalogon, das auf den Markt kam, im Jahr 2000 die Zulassung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen bekommen hat. Studien, die mikro- und makrovaskuläre Endpunkte untersuchen und darauf ausgelegt sind, Unterschiede zu zeigen – solche Studien wären von Interesse –, brauchen gerade im angesprochenen pädiatrischen Kollektiv eine Beobachtungszeit, die weit über das Datum der Erstzulassung des ersten kurzwirksamen Insulinanalogons hinausgeht.

Daher ist es völlig unrealistisch, solche Daten zu fordern, da sie nach dem allgemeinen Wissensstand in der Kürze der Zeit gar nicht produziert werden können. Das heißt, man braucht sie hier auch nicht zu untersuchen, weil es völlig unmöglich ist, solche Daten in Anbetracht der Kürze der Zulassung dieser Insulinanaloga vorzulegen. Aus der EDIC-Nachbeobachtung der DCCT-Studie weiß man durchaus, dass es sehr lange dauert, bei einem erwachsenen Kollektiv von Typ-1-Diabetikern solche Komplikationen und Differenzen – selbst bei großen HbA1c-Unterschieden – aufzuzeigen. Deswegen halte ich es nicht für nicht durchführbar, sondern für nicht realistisch, solche Endpunkte anzuführen und andere Endpunkte, die vielleicht gerade in der pädiatrischen Population wichtig wären, einfach auszublenden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Zur Klarstellung für mich: Es ist doch möglich, vor der Zulassung Studien – beispielsweise für die Zulassung – durchzuführen.

**Christof Kazda:** Sie dürfen mit solchen Studien in pädiatrischen Populationen aber nicht beginnen, bevor Sie nicht nachgewiesen haben, dass es in der adulten Population kein zusätzliches Risiko durch die Medikation gibt. Das heißt, der früheste Zeitpunkt, zu dem Sie mit pädiatrischen Studien anfangen können, liegt vielleicht vom heutigen Tage an maximal 10 Jahre zurück.

Selbst wenn Sie dann eine Studie mit einer pädiatrischen Population beginnen, um mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu untersuchen, werden Sie innerhalb dieser Zeit überhaupt keine ausreichende Zahl solcher Komplikationen beobachten, um statistisch relevante Unterschiede nachweisen zu können.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Bei Kindern unter 6 Jahren, meinen Sie.

**Christof Kazda:** Beispielsweise. Korrekt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Welche Schlussfolgerung darf ich dann aus Ihren Ausführungen ziehen? Welcher Vorschlag der Änderung des Berichtsplans steckt dahinter? Was würden Sie gerne am Berichtsplan ändern?

**Christof Kazda:** Ich würde am Berichtsplan gerne ändern, dass klinisch relevante Unterschiede der kurzwirksamen Insulinanaloga versus Humaninsulin stärker zu den zu beobachtenden patientenrelevanten Endpunkten bezüglich der Nutzenanalyse hinzugezogen werden, also die pädiatrische Expertise einbezogen wird. Dann sollte nicht nur auf Basis der Studiendaten, sondern auch auf Basis der pädiatrischen Expertise gesagt werden, welcher zusätzliche Nutzen sich durch kurzwirksame Insulinanaloga ergibt. Zudem sollten die Endpunkte, die innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens überhaupt nicht aufzeigbar sind, aus dem Berichtsplan gestrichen werden, weil sie einfach nicht sinnvoll sind.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ihre Forderung lautet also zusammengefasst: Streichung der mikrovaskulären Komplikationen aus den zu beobachtenden Endpunkten im Berichtsplan.

**Christof Kazda:** Nicht nur diese; ich habe noch eine Menge anderer Sachen aufgeführt, etwa Erblindung. Es tut mir leid, aber bis ein Diabetiker – im Sinne des Gesetzes – erblindet, dauert es heutzutage zum Glück mehrere Jahrzehnte.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Oder es kommt gar nicht dazu.

**Christof Kazda:** Für terminale Niereninsuffizienz gilt das Gleiche. Amputationen halte ich im pädiatrischen Bereich auch für sehr problematisch. Auch bei der Gesamtmortalität möchte ich gewisse Fragezeichen zulassen. Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, gefäßbedingte nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das habe ich alles verstanden. Aber um es auf den Punkt zu bringen: Ihre Forderung lautet, das aus dem Berichtsplan herauszunehmen.

**Christof Kazda:** Korrekt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Warum wollen Sie das herausnehmen? Was stört daran: dass es solche Studien nicht gibt?

**Christof Kazda:** Weil es wissenschaftlich unsinnig ist und man den Eindruck hat, dass hier offensichtlich einfach mit „cut and paste“ von Berichtsplänen gearbeitet worden ist, die sich auf eine Typ-2-diabetische Population beziehen. Dort ist es durchaus sinnvoll, solche Dinge zu beobachten. Die Auflistung zeigt aber, dass es für die pädiatrische Typ-1-diabetische Population schon sehr schwierig ist, solche Endpunkte überhaupt in Betracht zu ziehen. Zudem macht man sich im internationalen Vergleich unglaublich, wenn man sich HTA aus anderen Ländern ansieht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wobei Sie jetzt natürlich die Interpretation der Daten ansprechen.

**Christof Kazda:** Korrekt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist die Ebene des Vorberichts. – Frau Kretschmer.

**Beate Kretschmer:** Wir sehen auch nicht, dass gerade in den Zielgrößen, in den patientenrelevanten Nutzenbewertungen, kinderrelevante Punkte aufgenommen worden sind. Wenn man diese Punkte streicht oder aufgrund der Nichtrelevanz einfach nicht untersuchen kann, stellt sich die Frage: Was bleibt dann übrig? Übrig bleiben HbA1c-Bewertung und Hypoglykämien. Wir sind aber trotzdem der Meinung, dass diese spezielle Kinderpopulation andere Bedürfnisse hat als eine erwachsene Population.

Wir sehen in keinem Punkt des Berichtsplans, dass man sich dezidiert mit den Bedürfnissen der Kinder im Vergleich zu Erwachsenen auseinandergesetzt hat. Dabei gibt es große Unterschiede. Auch die Rechtsaufsicht des BMG hat deutlich gemacht, dass es Unterschiede gibt. Gerade seine Anmerkung, dass die Verantwortung der Erkrankung nicht den Eltern auferlegt werden kann, muss doch berücksichtigen, dass die Kinder bestimmte andere Anforderungen an eine Medikation haben. Diese sehen wir im Berichtsplan nicht abgebildet und regen an, sie ganz speziell auf die Kinderpopulation auszurichten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön.

Herr von Lilienfeld-Toal vom Deutschen Diabetiker Bund ist zu uns gestoßen. Ich muss Sie darüber aufklären, dass diese Erörterung aufgezeichnet wird. Das zu betonen ist gerade in Ihrem Fall wichtig. Selber dürfen Sie keine elektronischen Aufzeichnungen machen. – Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Wir können uns den gemachten Ausführungen anschließen. Wir hätten eigentlich angeregt, dass im Voraus so etwas wie ein Scoping-Workshop stattgefunden hätte, um letztlich mit den Therapeuten und den Betroffenen die Zielgrößen zu entwickeln. Ansatzweise hatte hierüber auch im Rahmen dieser zusätzlichen Anhörung vor dem G-BA eine Diskussion stattgefunden, in der von pädiatrischer Seite schon therapierelevante Zielgrößen angesprochen worden sind wie Fragen nach der Möglichkeit der Gabe nach den Mahlzeiten, der Wirkdauer, der Erfordernis, Zwischenmahlzeiten einzunehmen, sowie nach Injektionshäufigkeiten und der Steuerung der Insulintherapie, die natürlich auch mit dem Wirkprofil zusammenhängt.

Das haben wir ebenso vermisst wie die systematische Suche. Im Literaturverzeichnis findet sich keine einzige Literaturangabe, die sich mit den Spezifika des kindlichen Diabetes auseinandersetzt. Hier gibt es durchaus relevante Quellen, die aus unserer Sicht vor der Abfassung des vorläufigen Berichtsplans hätten gesichtet werden müssen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielleicht könnten Sie noch einmal kurz zusammenfassen, welche Endpunkte fehlen, die bei Kindern berücksichtigt werden müssen, bei jungen Erwachsenen aber beispielsweise nicht.

**Johannes Knollmeyer:** Das betrifft in besonderem Maße die Frage der anwendungsnahen Punkte, die ich schon angesprochen habe, wie die Gabe nach den Mahlzeiten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das betrifft die Therapieart. Aber welche Endpunkte meinen Sie?

**Johannes Knollmeyer:** Die Endpunkte wären über Befragungen der Betroffenen beziehungsweise ihrer Betreuer zu ermitteln.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist in unserem Berichtsplan nicht der Fall. Was fehlt denn nicht bei der Therapieart, sondern bei den Endpunkten? Bringen Sie das doch einmal auf den Punkt. Was fehlt? Was müssen wir ergänzen?

**Johannes Knollmeyer:** Im internationalen Standard – etwa in den NICE-Standards – gibt es so etwas wie den Good-Practice-Point. Dort finden Unterschiede aus der praktischen Erfahrung, die der Therapeut und der Betreuer beziehungsweise der Betroffene in der Anwendung dieses Arzneimittels machen, Eingang in die Bewertung der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten. Dieser Bereich ist von dem zur Diskussion stehenden vorläufigen Berichtsplan nicht erfasst worden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie haben auf meine Frage nicht geantwortet.

**Johannes Knollmeyer:** Ich hätte gerne, dass im Berichtsplan ein Korrelat enthalten ist, wie es beim NICE als Good-Practice-Point in die Bewertung einfließt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Was ist das für ein Endpunkt? Wie erhebe ich einen solchen Endpunkt?

**Johannes Knollmeyer:** Indem ich mit den Betroffenen und Therapeuten darüber spreche.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Und zwar? Wie zufrieden sie mit der Therapie sind, wie die Lebensqualität ist usw.?

**Johannes Knollmeyer:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das finden Sie nicht bei uns im Berichtsplan?

**Johannes Knollmeyer:** Genau.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Es steht natürlich im Berichtsplan, dass diese Punkte erhoben werden sollen. Selbstverständlich muss man sich anschauen, ob es adäquate Erhebungen sind.

Herr Knollmeyer, Sie verwechseln Leitlinien mit systematischen Übersichten. Die NICE-Bewertung ist keine Bewertung, sondern eine Leitlinie. Wenn Sie sich andere HTA-Berichte und systematische Übersichten ansehen – etwa den kanadischen HTA-Bericht –, finden Sie die gleichen Endpunkte, die wir auch haben. Insofern verstehe ich immer noch nicht, welcher konkrete Endpunkt unter der Liste der Endpunkte aufgeführt werden soll. Vielleicht kann Herr Frick das sagen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Frick.

**Markus Frick:** Ich muss einen Satz vorausschicken, der auch mit den Endpunkten zu tun hat.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Bitte, gern.

**Markus Frick:** Die Endpunkte spiegeln die Fragestellung wider. Dieser Bericht ist ein Folgeauftrag und hat damit eine Vorgeschichte, die in der Einleitung vielleicht nicht ganz deutlich wird. Es gab einen Bericht, der sich schon einmal damit befasst und auch Kinder und Jugendliche umfasst hat, der jedoch zu einer Nichtbeanstandung unter der Maßgabe geführt hat, dass keine Umsetzung bei Kinder und Jugendlichen durch das Ministerium stattgefunden hat.

Die Begründung dafür ist nachzulesen. Sie zielt im Wesentlichen darauf ab, dass es Kindern, die ein Analogon bekommen, nicht zumutbar sei, unter Verhältnismäßigkeitsabwägungen eine Umstellung vorzunehmen. Diese Vorgeschichte muss man kennen und in die Fragestellung und in weitere Endpunkte umsetzen, wenn man nicht eine Arbeit doppelt machen will, die in Teilen durch eine Nichtbeanstandung unter der Maßgabe durch das Bundesministerium nicht umgesetzt worden ist.

Das ergibt sich auch aus dem Wirtschaftlichkeitsgrundsatz, an den Sie als Institut, das mit Versichertengeldern arbeitet, gebunden sind. Jetzt machen Sie etwas, das vermutlich wieder nicht dazu führt, dass das Problem der Nichtbeanstandung unter der Maßgabe aus der Welt geschafft wird. Ich hätte erwartet, dass die Fragestellung – daraus ergeben sich die Endpunkte – darauf eingeht, wie es mit der Zumutbarkeit der Umstellung aussieht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Das ist ein grundsätzliches Missverständnis. Sie kennen die Vorgeschichte: Dass die Bewertung nicht stattgefunden hat, lag an der Weigerung einer hier vertretenen Firma, Daten zu übermitteln, obwohl sie zum damaligen Zeitpunkt vorhanden waren. Es gibt eine Korrespondenz mit dem BMG, die ganz klar zeigt, dass sich das BMG eine Erhebung zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit vorstellt. Das haben wir auch vorher schon gemacht. Ich sehe Ihre Befürchtung überhaupt nicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Frick.

**Markus Frick:** Wir können die Nichtbeanstandung unter der Maßgabe wörtlich durchgehen. Dort finden sich nirgendwo Hinweise darauf, dass vorhandene Studien nicht – was auch immer. Was Sie gerade erwähnt haben, finde ich dort mit keinem Wort erwähnt. Vielmehr sehe ich dort die Erwägung der Unverhältnismäßigkeit der Umstellung für Kinder und Jugendliche. Wenn diese Bewertung irgendeine Relevanz haben soll, muss das in der Fragestellung und damit auch in den Endpunkten und Zielgrößen berücksichtigt werden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das haben wir verstanden und aufgenommen. Es bedeutet zusammengefasst: Sie denken, dass eine Untersuchung der Studien auf Endpunkte, die wir bereits aufgenommen haben, als Folge der Umstellung von Insulinanaloga auf Humaninsulin oder vielleicht auch umgekehrt berücksichtigt werden müsste.

**Markus Frick:** Ich denke, dass sich das sowohl auf Endpunkte als natürlich auch auf die Studientypen und die Frage auswirkt, wie man damit umgeht. Denn wahrscheinlich gibt es keine randomisierten Studien, die diese Fragestellung, die sich aus der sozialrechtlichen Bewertung des ersten Assessments ergeben hat, beantworten können. Dort müsste man für diese Endpunkte eventuell mit anderen Studientypen mit anderen Fragetechniken umgehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wenn sie denn adäquat erhoben werden können und auch zu validen Schlussfolgerungen führen, sonst nicht. – Frau Kretschmer.

**Beate Kretschmer:** Im HTA von Kanada und auch in dem von der kanadischen Diabetes Association geht man im Text darauf ein, dass Kinder bestimmte Bedürfnisse haben und auf den Behandlungserfolg und den Langzeiterfolg angewiesen sind, um vor Komplikationen, von denen wir gesagt haben, dass sie erst spät entstehen, besser geschützt zu werden. Auch im

HTA aus Kanada steht, dass bestimmte Patientenpopulationen gerade bei den Kindern viele Ketoazidosen haben und auch dort eines besonderen Schutzes bedürfen.

Daraus ergibt sich für mich die Frage, warum die Organisationen darauf so großen Wert gelegt und es so betont haben. Ich kann es nur so verstehen, dass bei der abschließend herausgegebenen Empfehlung diese Aspekte berücksichtigt wurden. Sie haben vorhin angemerkt, beide Organisationen hätten die gleichen Endpunkte verwendet. Das trifft sicher zu. Es ist auch okay, das zu tun. Man muss dann aber hinterher die Nutzenbewertung entsprechend an die Population anpassen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wie?

**Beate Kretschmer:** Ich sehe bei beiden Organisationen – sowohl bei der CDA als auch beim HTA aus Kanada – die Bedürfnisse der Kinder besser hineininterpretiert und bewertet als im ersten allgemeinen Bericht durch das IQWiG.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das müssten Sie jetzt bitte etwas genauer sagen, Frau Kretschmer. Was fehlt Ihnen im Berichtsplan? Es handelt sich nicht um einen Vorbericht und um keine Interpretation der Daten, sondern gewissermaßen um ein Protokoll, wie wir vorgehen wollen. Das ist alles so nebulös. Kommen wir doch einmal auf konkrete Punkte zu sprechen. Schließlich haben wir auch nicht unendlich Zeit.

**Beate Kretschmer:** Ich sehe nicht, dass die Bedürfnisse der Kinder in Zukunft einfließen, wenn die klinischen Studien bewertet sind.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dann sagen Sie doch, was wir aufnehmen sollen, damit sie entsprechend einfließen.

**Beate Kretschmer:** Herr Sawicki, Kinder haben andere Ansprüche an die Therapie als ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber dann sagen Sie doch welche. Welche Endpunkte sollen wir aufnehmen? – Herr Kazda.

**Christof Kazda:** Das ist ganz einfach. Ein ganz konkreter Endpunkt wäre die Möglichkeit der postprandialen Applikation, die beispielsweise im Zulassungsstatus des kurzwirksamen Analogons Lispro gegeben ist, beim Humaninsulin eben nicht. Das ist für bestimmte Populationen – gerade bei den Kindern, bei denen man die aufgenommene Nahrungsmenge eben nicht oder nur schlecht vorher abschätzen kann – extrem wichtig. Hier wäre die Umsetzbarkeit der Therapie im Alltag ein wichtiger Endpunkt: Welche Unterschiede gibt es zwischen dem Humaninsulin und dem kurzwirksamen Analogon?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es geht also um die Umsetzbarkeit der Therapie im Alltag, wie man also im Alltag mit der Therapie zurechtkommt. Die postprandiale Applikation ist kein Endpunkt, sondern die Art der Therapie, die in einem besseren ...

**Christof Kazda:** Genau.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist richtig; das haben wir verstanden.

**Christof Kazda:** Ich möchte Sie gerne dazu auffordern, im Rahmen der Evaluation des Berichts einen pädiatrisch-diabetologischen Experten hinzuzuziehen, dessen tägliche Praxis es ist, ebensolche Patienten zu behandeln. Er kann wesentlich besser beurteilen, wie der aktuelle Stand der Dinge ist, inwieweit sich Analoga vom Humaninsulin unterscheiden oder ob heutzutage vielleicht sogar eher eine Mischtherapie mit beiden Insulinformen üblich oder erforderlich ist, was man in Studien schwer abbilden kann.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir richten uns bei der Erstellung unserer Berichte nach unseren Methoden, die Sie ja kennen. Was Sie vorschlagen, ist bereits enthalten. Insofern müssen wir es nicht ändern. Die Frage, wie die Kinder und Jugendlichen mit dem Insulin zurechtkommen, betrifft den Punkt der täglichen Verwendbarkeit; das ist vorgesehen. – Herr von Lilienfeld-Toal.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Ich nehme an, wir reden bei den Endpunkten über das, was im Berichtsplan als Zielgrößen bezeichnet ist, und schlage vor, schlicht und ergreifend den Blutzucker als eigenständige Zielgröße aufzuführen, was bislang nicht der Fall ist. Wir reden über Diabetes und kurzwirksame Insulinanaloga. Dabei ist der Blutzucker nicht ganz ohne Bedeutung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ihren Vorschlag haben wir aufgenommen. – Herr Thole.

**Henning Thole:** Ich habe eine Frage, weil ich heute – ich kenne nicht alle Anwesenden persönlich – keinen pädiatrischen Diabetologen sehe.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Was Sie sagen, ist richtig; es ist eine pädiatrische Diabetologin hier.

**Henning Thole:** Okay, wenn Sie das so definieren – wunderbar.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es geht nur um das Geschlecht.

**Henning Thole:** Sie haben recht – keine Frage. Verzeihung, das war nicht persönlich in diesem Sinne gemeint. Ich kenne als pädiatrischen Diabetologen Prof. Danne vom Sehen. Daher bin ich dabei wahrscheinlich fokussiert.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es gibt mehr als nur einen.

**Henning Thole:** Das ist mir klar; das hoffe ich zumindest auch. – Wir reden über die pädiatrische Dimension für einen pädiatrischen Auftrag. Mir wird aus dem dargelegten Berichtsplan nicht klar, wie im Vorfeld eine Abstimmung mit den Zielgruppen, also auch mit

den Pädiatern, mit pädiatrischen Diabetologen oder auch betroffenen Eltern, stattgefunden hat, um mögliche Endpunkte oder Zielgrößen zu definieren und zu identifizieren. Ist im Vorfeld irgendetwas passiert? Denn hinter Begriffen wie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Therapiezufriedenheit“ verbirgt sich vieles, was hier angesprochen wird. Sie sagen, dass es darin enthalten ist. Ich höre die entgegengebrachte Kritik, dass es fehlt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die pädiatrische Expertise ist eingeflossen. – Frau Seewi, wollen Sie etwas dazu sagen?

**Ora Seewi:** Eine Erhebung ist bei uns nicht gemacht worden; ich kann aber aus dem Alltag der Anwendung sehr viel berichten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole.

**Henning Thole:** Meine Frage bezieht sich auf den Punkt, ob es vorher Treffen mit den Beteiligten gegeben hat. Was ist hier passiert? Vorhin ist der Begriff „Scoping“ genannt worden. Es geht darum, dass etwas fehlt. Sie sagen gerade, eine Erhebung hat nicht stattgefunden. Hier tauchen Zielgrößen auf. Mir ist das unklar. Dieser Punkt, dass hier tatsächlich etwas fehlt, sollte geklärt werden. Soweit ich weiß, gibt es eine Stellungnahme der pädiatrischen Diabetologen. An diesem Punkt kumuliert sehr viel, was für diesen Bericht einfach sehr wichtig zu sein scheint.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Welches Problem haben Sie bezüglich des Berichtsplans?

**Henning Thole:** Ich denke, man hätte es im Vorfeld besser machen können.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Was hätte besser gemacht werden können?

**Henning Thole:** Die Endpunkte zu definieren, um die es geht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Deswegen sitzen wir ja hier zusammen. Wir versuchen herauszubekommen, welche Endpunkte fehlen. Aber auch Ihr Beitrag ist dazu geeignet, einen validen Endpunkt zu ergänzen.

**Henning Thole:** Ich frage zunächst einmal, was prozessual passiert ist, um dann die nächste Frage zu stellen. Es gibt hier keine Fachdiskussion mit den pädiatrischen Diabetologen. Die Frage ist, wie man damit umgeht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wie man womit umgeht?

**Henning Thole:** Mit dem Gespräch über die Identifizierung relevanter Endpunkte aus pädiatrisch-diabetologischer Sicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber ich sagte doch gerade, dass die pädiatrische Expertise bereits eingeflossen ist und sich hier abbildet. Wenn Sie nicht dieser Meinung sind, sagen Sie doch – ohne drum herumzureden und ohne so viel zu sagen – ganz konkret, was in unserem Bericht an pädiatrisch wesentlichen Endpunkten fehlt.

**Henning Thole:** Ich bin kein pädiatrischer Diabetologe.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber warum haben Sie sich dann gemeldet?

**Henning Thole:** Ich habe mich gemeldet, weil ich eine Frage dazu hatte. In Ihren Methoden steht, dass Sie das im Vorfeld erfassen und gegebenenfalls auch mit Patienten sprechen. Meine Frage war: Inwiefern ist das passiert?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich sagte doch gerade, dass die pädiatrische Expertise eingeflossen ist.

**Henning Thole:** Kann im Berichtsplan nachgetragen werden, wann und wie das passiert ist? Denn ich konnte das nicht sehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, das kann nicht nachgetragen werden. – Frau Kretschmer.

**Beate Kretschmer:** Ich möchte die Gelegenheit nutzen, kurz Frau Seewi zu befragen, wie sie die Endpunkte sieht, die im Berichtsplan aufgelistet sind. Sind die Erblindung, die Amputation und die terminale Niereninsuffizienz Dinge, die Sie in der täglichen Praxis als relevant ansehen?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Seewi.

**Ora Seewi:** Natürlich nicht. Das kann man so nicht überschauen. Irgendwann einmal sind es schon Endpunkte. Ein paar Gedanken machen wir uns schon darüber, was in 30 Jahren aus den Kindern wird. Das ist in einer Studie mit einem Zeitraum von 10 Jahren nicht zu überschauen. Aber das sind auch nicht die Kriterien, warum wir eine Insulinsorte auf die eine oder andere Weise anwenden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Frage ist, ob hier Punkte fehlen, wenn wir zum Beispiel keine Studie zur Mortalität finden. Wir nehmen auch nicht an, dass wir eine solche Studie finden. Es ist aber wichtig, dass man nichts versäumt, weil man die Studien nicht alle kennt und nicht weiß, was alles untersucht worden ist. Deshalb stört es eigentlich nicht, wenn man bestimmte Endpunkte wie zum Beispiel die Erblindung aufnimmt. Wenn man keine Studie findet, in der sie beschrieben ist, kann man es eben nicht beschreiben.

Wichtig ist also nicht, wie viele Endpunkte zu viel aufgeführt sind – das weiß man nicht, bevor man die Studien nicht analysiert hat. Wichtig ist, ob aus pädiatrischer Sicht irgendein für die Behandlung der Patienten wichtiger Endpunkt als Ergebnis der Behandlung fehlt.

**Beate Kretschmer:** Dann fragen wir doch Frau Seewi.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Kretschmer, Sie sind im Moment nicht dran. Sekunde bitte. – Frau Seewi.

**Ora Seewi:** Vielleicht sollte ich sagen, dass ich als Privatperson hier bin, weil wir in unserer Klinik keine Insulinanaloga anwenden. Das liegt daran, dass wir die biologischen Wirkungen im Blick haben. Ein Endpunkt wäre zum Beispiel der Tumorprogress, der in der Diskussion steht. Ich weiß nicht genau, ob das in den Studien wiedergegeben ist. Das ist keine typische diabetische Erkrankung. Es geht um die Frage, ob die Gruppe der Insulinanaloga als solche biologische Wirkungen außer der Blutzuckereinstellung hat.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Tumorprogression haben wir nicht im Berichtsplan; das stimmt.

**Ora Seewi:** Es geht um die medizinisch-biologischen Unterschiede von Insulinanaloga und natürlichem Insulin. Sie stehen nicht so in der Diskussion und werden auch ein bisschen zur Seite gedrängt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Hier tauchte die Frage auf, ob Sie aus Ihrer täglichen Arbeit mit den Kindern sagen können, ob irgendetwas – gehen wir einmal von den Insulinanaloga weg –, das für Kinder spezifisch ist, als Endpunkt der Behandlung fehlt.

**Ora Seewi:** Nein.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Frau Kretschmer.

**Beate Kretschmer:** Einer der von uns immer in den Vordergrund gestellten Vorteile ist zum Beispiel die postprandiale Applikation. Wie gehen Sie in der Klinik mit postprandialen Applikationen um, Frau Seewi? Ich vermute, es handelt sich um Kinder, die zur Einstellung des Diabetes stationär aufgenommen worden sind. Dabei handelt es sich vermutlich um die Ersteinstellung.

Es ist wohl unbenommen – gegebenenfalls müssen mich die Mediziner korrigieren –, dass jeder Pädiater erst einmal versucht, mit Humaninsulin auszukommen. Wenn das nicht funktioniert, kann man auf eine Analogatherapie eskalieren. Wenn man also von einer Zweitaufnahme der Kinder ausgeht, weil die bestehende Therapie entgleist, wie gehen Sie dann mit diesem Zustand um? Was ist dann für Sie das Wichtigste bei einer Entgleisung?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Seewi.

**Ora Seewi:** Wir haben eine große Ambulanz und über 220 Kinder und Jugendliche in der Langzeitbetreuung, die ich konstant sehe. Ich betreue die Kinder seit 13 Jahren, seit ich Oberärztin dieser Diabetesambulanz bin.

Die postprandiale Anwendung kann man natürlich auch mit normalem Humaninsulin machen; das haben wir immer schon so geschult und gespritzt. Der Spritz-Ess-Abstand wird als lebensqualitätsverbesserndes Argument benutzt. Wir haben es immer schon so gehandhabt, dass der präprandiale Blutzucker ausschlaggebend dafür ist, ob man einen Spritz-Ess-Abstand einhält oder nicht. Bei einem niedrigen Blutzuckerwert muss das Kind zuerst essen und bekommt das Insulin hinterher. Bei jedem guten Blutzuckerwert kann man auf den Spritz-Ess-Abstand auch mit normalem Humaninsulin verzichten. Das ist überhaupt kein Vorteil und kein Argument für ein Analogon gewesen. Bei einem präprandialen Blutzucker von 300 mg/dl muss man auch mit Insulinanaloga warten und kann den Spritz-Ess-Abstand einfach dafür nutzen, um den Zuckerwert zu regulieren. Man unterdrückt ja damit nur die hepatische Glukoseproduktion und nicht den Blutzuckeranstieg durch die Mahlzeit. Wenn die Mahlzeit verdaut ist, haben wir auch mit normalem Insulin eine ausreichende Insulinversorgung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir gehen ein bisschen vom eigentlichen Ziel weg, über das wir diskutieren, und nähern uns schon der Ebene des Vorberichts. Das möchte ich gerne unterbinden, damit wir nicht über die Anwendung, die Vor- und Nachteile sowie die Schlussfolgerungen aus Studien diskutieren und damit die Erörterung des Vorberichts vorwegnehmen. Wir werden im Stadium des Vorberichts dazu kommen; so weit sind wir aber heute noch nicht. Deshalb würde ich gerne zu unserer Tagesordnung zurückkommen.

## 2.b: Bewertung der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Wir haben noch eine Frage an die Firma Novo Nordisk zu den Zielgrößen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit. In Ihrer Stellungnahme schreiben Sie, dass Ihnen die Beschränkung auf RCTs bei der Bewertung der Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit als nicht angemessen erscheint, und schlagen vor, diese Zielgrößen in einer Befragung der Eltern zu untersuchen.

Weiterhin merken Sie an, dass die Frage nach der Vereinbarkeit der Therapie mit dem Lebensstil nicht in Fragebögen zur Therapiezufriedenheit abgebildet ist, weil es dort standardisierte Fragebögen gibt, die die Therapiezufriedenheit untersuchen. Sie seien aber nicht auf die besonderen Bedürfnisse der Kinder validiert und ausgerichtet. Sie schlagen vor, dort auch die Fragen zur Therapiezufriedenheit in nicht interventionellen Studien zu untersuchen.

Unsere Frage lautet daher: Wie kann man in Fragebögen beziehungsweise nichtinterventionellen Studien valide Ergebnisse erzielen, wenn die Instrumente nicht auf die besonderen Bedürfnisse der Kinder ausgerichtet und validiert sind, wie Sie sagen, während das in RCTs nicht möglich ist?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Rendschmidt.

**Till Rendschmidt:** In der Diskussion, die Sie angesprochen haben, greifen wir Punkte auf, die vorhin schon zum Beispiel von Herrn Frick erwähnt worden sind. In RCTs sind die wirklich relevanten Punkte einer Therapie bei Kindern eben nicht so schön abzubilden.

Der Sinn der gesamten Nutzenbewertung verkehrt sich hier ein Stück weit: Die von Ihnen vorgegebene Liste enthält sehr viele schöne messbare Endpunkte. Aber leider – das kommt in allen Diskussionsbeiträgen und einigen Stellungnahmen heraus – ist es nicht das, was für Kinder tatsächlich relevant ist. Es kann sehr gut sein, dass die tatsächliche Alltagssituation – das sind alle Punkte, die ich jetzt nicht noch einmal aufzählen möchte, weil sie für mich eben schon sehr erschöpfend und ausführlich diskutiert worden sind ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Für mich nicht. Was ist denn ein solcher Endpunkt? Welcher Endpunkt soll konkret aufgenommen werden?

**Till Rendschmidt:** Ich verstehe meine Kollegen, wenn sie sagen: Wir brauchen einen patientenrelevanten Endpunkt, der erfasst, wie die Umsetzung im Alltag zum Beispiel bei der postprandialen Gabe gelingt. Das ist ein relativ klarer Endpunkt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Prima. Das ist doch enthalten.

**Till Rendschmidt:** Das kann ich bisher so nicht erkennen. Ich sehe ein ganz klar anderes Gewicht bei der Nutzenbewertung. Ich kann zumindest derzeit aus dem Berichtsplan nicht ablesen, dass dieser wichtige Parameter angeblich eine solche Bedeutung haben soll.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielleicht können wir das erst einmal klären. Frau Potthast, wo bilden wir das ab? Denn das ist ein valider Einwand. Irgendwie scheint es hier ein Missverständnis in Bezug darauf zu geben, dass wir auf das Umgehen mit und auf die Verwendbarkeit dieser Therapie durch die Kinder in der täglichen Praxis nicht eingehen.

**Regine Potthast:** Das bilden wir in den Zielgrößen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit ab. Meine Frage zielte aber eigentlich darauf ab, dass Sie in Ihrer Stellungnahme schreiben, dass die verwendeten Instrumente nicht validiert und darauf ausgerichtet sind, sodass man diese Parameter durch Befragung der Eltern beziehungsweise in nichtinterventionellen Studien untersuchen soll. Die Frage lautet: Wenn die Instrumente per se nicht validiert sind, wieso kann man es dann in nichtinterventionellen Studien und Befragungen untersuchen, nicht aber in RCTs?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Rendschmidt.

**Till Rendschmidt:** Das, was wir eigentlich gerne messen würden, ist derzeit einfach sehr schlecht untersucht. Wir ziehen einen Fehlschluss, wenn wir einfach etablierte Erwachsenenfragebögen nehmen oder uns der Lebensqualität im Sinne des DTSQ oder was auch immer nähern und das ganz einfach auf Kinder übertragen. Das halte ich für relativ schwierig.

Im gesamten Bericht fehlt mir auch die Rolle der Eltern, die in der Diabetestherapie ganz wichtig zu sein scheint. Sie wird in keiner Weise abgebildet.

Bei den Endpunkten kann ich nur Herrn von Lilienfeld-Toal unterstützen, den Blutzucker und insbesondere den postprandialen Blutzucker wirklich als eigene Größe zu nehmen. Er ist mittlerweile nach internationalen Leitlinien der IDF ein wichtiger Parameter, der gerade bei Kindern enorme Risiken birgt, die eine lange Diabeteslaufzeit vor sich haben. Das muss in einer solchen Nutzenbewertung unbedingt abgebildet werden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Der postprandiale Blutzucker, okay. Danke schön. – Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Ich möchte eine Anregung machen, denn ich habe den Eindruck, wir verwenden die Begriffe Endpunkte und Zielgrößen synonym. Das sollten wir nicht tun, weil es nach meinem Verständnis Unterschiede gibt. Der Berichtsplan spricht von Zielgrößen und nicht von Endpunkten. Daran sollten wir uns in der Diskussion halten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Ich habe noch eine Nachfrage an die Firma Novo Nordisk. Es gibt die Kurzzeitstudie von Danne und die Studie ANA-1507. Auch dort werden Daten zur Lebensqualität präsentiert. Ich wollte noch einmal die Firma Novo Nordisk fragen: Sind auch dort diese Instrumente nicht validiert oder nicht auf die besonderen Bedürfnisse der Kinder ausgerichtet, also die in diesen Studien verwendeten Fragebögen?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Rendschmidt.

**Till Rendschmidt:** Bei Herrn Danne ging es bei der Lebensqualität gerade um einen Elternfragebogen, sodass die Fragen speziell auf diese Situation angepasst wurden. Das ist allerdings nur eine Untersuchung. Ich würde mir noch weitere und tiefer gehende Untersuchungen wünschen, um diese Frage tatsächlich klären zu können.

Bei der Studie ANA-1507 ist es ein bisschen schwierig, da sie bisher nur als Abstract publiziert worden ist. Ich habe nicht den nötigen Einblick in diese Studie, um zu beurteilen, was tatsächlich an Anpassungsmaßnahmen erfolgt ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Herr Schnorpfeil.

**Willi Schnorpfeil:** Unser Einwand zielte auch ein bisschen auf die Historie und insbesondere auf die Argumentation des Bundesministeriums ab, bei der es gerade darum ging, dass den Kindern nicht die Verantwortung für die Lebensführung überlassen und zugemutet werden kann. Insofern kommt der Rolle der Eltern und dem Verhältnis ein besonderer Stellenwert zu. Das muss man natürlich auch entsprechend abbilden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Klar.

**Willi Schnorpfeil:** Daher hatten wir vorgeschlagen, die Therapiezufriedenheit für die Kinder beispielsweise über eine Befragung der Eltern entsprechend abzubilden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ihr Vorschlag ist also, dass wir eine Befragung der Eltern durchführen sollten?

**Willi Schnorpfeil:** Das ist unser Vorschlag.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut, das haben wir aufgenommen. Danke schön. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Frau Potthast, ich habe Sie eben nicht ganz verstanden. Sie fragten, wie man die Endpunkte messen soll.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie sprach von Zielgrößen. Wir dürfen nicht „Endpunkte“ sagen, denn sonst ist Herr Knollmeyer sauer.

**Markus Frick:** Zu den Zielgrößen: Ich denke, es ist nicht nur eine Frage der Zielgrößen, sondern der gemeinsamen Betrachtung der Zielgrößen und des Studientyps. Wenn man an

dieser Stelle die Frage nach der Zumutbarkeit der Umstellung stellt, um die es meiner Meinung nach geht, wird man sicherlich keine randomisierte Studie vorliegen haben und es vermutlich auch gar nicht in einer randomisierten Studie beantworten können. Zudem verfügt man über Instrumente, die als psychometrische Instrumente nicht auf diese Fragestellung validiert sind. Das trifft auf alle Instrumente zu, die wir kennen.

Daher stellt sich die Frage, wie man mit dieser Situation umgeht. Als wissenschaftliches Institut sehe ich Sie gefordert, in qualitative Forschungsansätze zu gehen und letztlich Befragungen durchzuführen. Wie sollen Sie das Problem sonst lösen, das sich durch die Sondersituation von Kindern stellt, wie sie das Ministerium auf den Punkt gebracht hat: Zumutbarkeit der Umstellung?

Wahrscheinlich muss man eine Fragestellung finden, die dem gerecht wird, und versuchen, sie zu beantworten. Das wird nicht mit einem RCT gehen. Man wird wohl die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität nehmen können, aber kein validiertes Instrument für diese spezielle Fragestellung haben. Ich sehe keine andere Möglichkeit, diese Frage zu beantworten, als sich in die qualitative Forschung zu begeben und das in der Tat durch eine Art systematische Befragung zu erheben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir haben gehofft, dass die Hersteller in ihrem Wissensdrang das schon zuverlässig gemacht haben, sodass wir einfach nur abfragen, welche Studien Sie zur Elternbefragung durchgeführt haben, die wir verwenden können, ohne es selbst machen zu müssen. Darauf hoffen wir immer noch.

**Markus Frick:** Dann können Sie Ihre Hoffnung aber dadurch manifestieren, dass Sie als Zielkriterium aufnehmen, solche Studien zu berücksichtigen. Sie hatten ja gerade nach qualitativen Studien durch die Hersteller oder wen auch immer gefragt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Durch Befragung der Betroffenen.

**Markus Frick:** Ich weiß nicht, ob sie vorliegen. Aber wenn sie von Herstellerseite oder wem auch immer vorlägen, würden sie nach dem derzeitigen Status im Berichtsplan nicht berücksichtigt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sicher. Aber die qualitative Forschung kann man auch valide gestalten.

**Markus Frick:** Damit rennen Sie bei mir weit offene Türen ein. Deshalb sollte man sie in einer wissenschaftlichen Untersuchung auch berücksichtigen. Das muss im Berichtsplan zum Ausdruck kommen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie sind meines Wissens nicht ausgeschlossen. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Selbst wenn es eine Fokussierung auf die Studien zur Erhebung von validen Effekten gibt, also eben in randomisierten Studien, besteht ja die Möglichkeit, wie Sie wissen, auch solche Studien einzureichen, die diesen Kriterien nicht entsprechen, um gerade überprüfen zu können, ob es nicht eine Notwendigkeit für andere Studientypen gibt.

Mir ist aus den Stellungnahmen nicht bekannt – das will ich aber nicht abschließend sagen –, dass einer der Stellungnehmenden eine solche Studie vorgelegt hätte. Es besteht immer noch die Möglichkeit, das zum Vorbericht zu tun. Diese Möglichkeit gibt es unabhängig von den definierten Studientypen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Frick.

**Markus Frick:** Im Berichtsplan steht derzeit aber der übliche Passus bei Arzneimittelbewertungen, dass eine Beantwortung aller Fragen in randomisierten Studien theoretisch möglich sei und von daher nur randomisierte Studien in die Bewertung einfließen. Das ermutigt mich nicht, andere Arten der Forschung, valide quantitative Untersuchungen, einzupflegen. Das müsste klargestellt werden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Aber man muss das doch explizit in den Methoden beschrieben haben. Darüber haben wir doch gesprochen, Herr Frick.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Frick.

**Markus Frick:** Sie haben aber nur darüber gesprochen; ich sehe es schon wieder nicht im Berichtsplan.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber Sie können doch eine qualitative Befragung im Rahmen einer randomisierten Studie durchführen; das ist doch überhaupt kein Problem. Dadurch haben Sie die Sicherheit, dass die beiden Gruppen, die Sie befragen, entsprechend strukturvergleichbar sind. Die qualitative Befragung an sich ändert daran nichts. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Die Frage, die sich ergeben hat, betrifft aber die Zumutbarkeit einer Umstellung. Das in einer randomisierten Studie zu beantworten ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ach das meinen Sie. – Frau Sickmüller.

**Barbara Sickmüller:** Ich möchte Herrn Frick unterstützen: Auf S. 5 der Version 0.1 des Berichtsplans steht:

„Für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen (...)“

– die haben wir eben alle schon länger diskutiert –

„ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.“

Dieser Satz stimmt meiner Meinung nach so nicht. Es ist nämlich für Erblindung, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen – das haben die Beiträge schon ergeben – eben nicht praktisch durchführbar. Das ist in einem solchen Berichtsplan irreführend.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist ein valider Einwand, für den ich mich bedanke, Frau Sickmüller. Das müssen wir klarstellen. – Frau Kretschmer.

**Beate Kretschmer:** Ich möchte zwei Punkte benennen. Gerade hieß es, wir könnten auch Studien einreichen, in denen qualitative Befragungen enthalten sind, die keine RCTs sind. Ich erinnere mich an die Bewertung zum Typ 2. Seinerzeit haben wir eine solche Befragung und eine Studie eingereicht, die aber vonseiten des IQWiG bei der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen worden ist, dass es sich nicht um einen RCT handelte.

Darüber hinaus ist in der Diskussion gesagt worden, es wäre begrüßenswert, wenn wir bestimmte Studien durchführten. Damit sind wir wieder bei dem Punkt: Im Berichtsplan werden diese Forderungen gestellt; die Zulassungswelt ist aber eine andere. Bisher ist es einfach so, dass die pharmazeutische Industrie die Kriterien der Zulassungsbehörden zugrunde gelegt hat, um Studien zu designen. Wenn sich die Welt ändert – das tut sie, seitdem es das IQWiG gibt –, müssen wir das berücksichtigen. Dazu sind wir auch gerne bereit.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das IQWiG gibt es seit 4 Jahren.

**Beate Kretschmer:** Die Zulassung für Kinder ist aber speziell bei Lispro bereits im Jahr 2000 erfolgt. Damals gab es andere Kriterien; das muss man berücksichtigen. Wenn Sie nun etwas anderes fordern, tun wir das im Nachhinein gerne. Allerdings brauchen wir dann auch eine Sicherheit, dass sich die Regeln nicht von heute auf morgen ändern. Heute gelten die Regeln, wir könnten eine Befragung durchführen. Sie sagen uns: Die Industrie kann sie gerne einreichen. – Im Berichtsplan steht auf S. 5: nur RCTs.

Das heißt, wir würden Kosten produzieren und investieren, aber nicht hundertprozentig wissen, ob die Art der Befragung und der Studie überhaupt Eingang findet und tatsächlich bewertet wird. Es ginge also in den Nebel hinein. Wer tätigt im Zeitalter knapper werdender Ressourcen – das trifft uns massiv – schon gerne Investitionen, um solche Studienfragen zu beantworten? Wir tun es gerne. Wir setzen uns auch gerne mit Ihnen zusammen – das haben wir auch schon öfter angeregt –, damit Sie uns sagen, was Sie wollen, damit wir das berücksichtigen können. Für uns bleibt es weiterhin nebulös.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir wollen sichere Aussagen. Wenn Sie eine qualitative Befragung durchführen, sollte das so gemacht werden, dass man weiß, ob Ihre Ergebnisse – also zum Beispiel Aussagen zur Therapiezufriedenheit – ursächlich auf die einzusetzende

Intervention zurückzuführen sind. Dafür müssen Sie eine Strukturgleichheit beider Gruppen herstellen. Das kann man auch anders machen als mit randomisierten Studien; es ist nur schwierig.

**Beate Kretschmer:** Genau.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das gilt gerade bei relativ kleinen Gruppen wie bei Kindern. Bei dieser Größenordnung ist es nicht so ganz einfach, Kohortenstudien durchzuführen. Deswegen würde ich an Ihrer Stelle durchaus eine randomisierte Studie mit beiden Alternativen durchführen und eine qualitative Befragung zur Umstellung, zur Therapiezufriedenheit, zur Alltagstauglichkeit usw. durchführen. Außerdem können Sie das auch ohne das IQWiG machen. Vielleicht gibt es auch in anderen Ländern Leute, die interessiert daran wären, wie Kinder mit diesem Insulin tatsächlich zurechtkommen. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Ich habe noch einen relativ konkreten, allerdings nicht spezifisch pädiatrischen Endpunkt, den man noch einfügen sollte. Wenn die Diskussion aber gerade noch weiterläuft, würde ich mich später noch einmal melden, um jetzt nicht zu stören.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Beenden wir erst einmal diese Diskussion. Gibt es noch Wortmeldungen zu diesem Aspekt? – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Sie sind ein global und nicht nur lokal agierendes Unternehmen.

**Beate Kretschmer:** Korrekt.

**Thomas Kaiser:** Schon im kanadischen HTA-Bericht aus dem Jahr 1999 zum Insulin Lispro wurde auf das Fehlen von wichtigen Daten aus randomisierten Studien hingewiesen. Ich glaube nicht, dass das IQWiG plötzlich eine große Änderung der Welt bewirkt hat.

**Beate Kretschmer:** Nur sind die Konsequenzen andere.

**Thomas Kaiser:** Das ist, glaube ich, ein vorgeschobenes Argument.

**Beate Kretschmer:** Das würde ich so nicht sehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Letztlich muss sich eine Firma natürlich entscheiden, wo sie investiert. Man hat ja keine unbegrenzten Investitionsmittel.

**Thomas Kaiser:** Sicher; aber das wird nicht durch das IQWiG bedingt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole.

**Henning Thole:** Später taucht im Berichtsplan auf, dass die Mindeststudiendauer auf 24 Wochen festgesetzt wird. Meine Frage lautet, inwiefern das mit der Erfassung der

qualitativen Endpunkte oder von Studien, die diese Endpunkte erhoben haben, konfligiert. Sie fordern einen RCT, in dem dieser Endpunkt erhoben wird. Das heißt, man muss auch auf die Laufzeit gehen, die Sie fordern.

Würde aber qualitative Forschung, die diese Frage beantwortet, bei der es sich jedoch nicht um RCTs handelt, ausgeschlossen? Wenn eine Befragung der Eltern außerhalb eines RCT-Designs durchgeführt worden wäre, würde auch hier die Zeitfalle bestehen. Die eventuell vorliegenden Ergebnisse würden damit ebenfalls ausgeschlossen. Wie kann man mit diesem Punkt umgehen? Der gesamte Berichtsplan fokussiert sich von den Zielgrößen, von den Studientypen, die eingeschlossen werden sollen, und von der Mindestlaufzeit her ganz klar auf RCTs, auf Zulassungsstudien.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Auf Zulassungsstudien nicht.

**Henning Thole:** Okay; dann auf RCTs. Eventuell vorhandene Daten, eine Evidenz, die genau die Endpunkte, über die wir seit fast einer Stunde diskutieren, beschreiben, fallen durch ein mehrstufiges Raster. Es fängt mit den Zielgrößen an. Dann kommt der Studientyp und letztlich die Laufzeit. Ich sehe momentan keine Lösung für etwas, das ich in der Diskussion als ein großes Problem wahrnehme.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das sind die Kriterien, die wir beschrieben haben, um diese Zielgrößen, die wir beschreiben und darstellen wollten, abbilden zu können. Wenn es Ihrer Meinung nach andere Studien gibt, die diese Zielgrößen adäquat beschreiben und auch eine kausale Aussage zulassen, können Sie sie uns gerne einreichen; das hat Herr Kaiser bereits gesagt. Dann prüfen wir das.

**Henning Thole:** Aber wäre es nicht geschickter, wenn Sie das im Rahmen der Recherche identifizieren und die Evidenz beschreiben? Sie könnten auch in einer Tabelle darstellen, welche Studien länger als 24 Wochen und welche meinetwegen zwischen 12 und 24 Wochen usw. gedauert haben. Sie können auch außerhalb von RCTs eine Evidenz finden und beschreiben und darauf Ihre Aussage aufbauen, indem Sie sagen: Die Sicherheit der Aussage geht in eine Richtung, wenn wir uns darauf fokussieren, sie sieht hingegen so aus, wenn wir es anders machen. – Ich sehe nicht, warum Sie das so tun müssen, denn hier fehlt etwas.

In der Diskussion habe ich nach wie vor das Gefühl, dass dieser Berichtsplan mit den Betroffenen, also mit den Eltern und den Kindern – das ist sehr schwer; das ist keine Frage –, dass er mit der Zielgruppe und den Behandelnden im Vorfeld nicht adäquat ausdiskutiert worden ist, damit er rund wird. Es fehlt einfach etwas, über das ich stolpere.

Ich kann zum Beispiel nicht nachvollziehen, wie die Suche ablaufen soll. Denn aus den Zielgrößen und den Kriterien, die Sie hier nennen, würde sich die Suche logischerweise aufbauen. Es wäre für mich viel leichter zu verstehen gewesen, was hier passieren soll, wenn die Recherchestrategie abgebildet wäre, sodass ich sehen könnte, was wie gesucht wird. Dann

könnte ich – vielleicht durch eine Ad-hoc-Suche – wirklich selber nachvollziehen, was man überhaupt hat. Ich halte das für sehr lückenhaft.

Mir ist gerade wegen der Beanstandung in der Diskussion klar geworden, dass hier eine sehr wichtige Frage im Raum steht. Ich sehe, dass ein ganz wichtiger Zielpunkt auf die Zielpopulation zurzeit nicht erreicht wird. Das finde ich bedauerlich.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich fasse zusammen, was ich verstanden habe: Sie möchten, dass man nichtrandomisierte Studien in die Suche aufnimmt.

**Henning Thole:** Man sollte eine offene Evidenzrecherche machen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wie weit würden Sie hinuntergehen?

**Henning Thole:** Bis zu dem Punkt, an dem ich die Evidenz finde, die ich brauche. Sie sind ja selber bereit, diesen Weg zu gehen, wenn Sie zu Beginn des Verfahrens sagen – Sie wollen es nicht darlegen, wie Sie mir vorhin erklärt haben –, Sie hätten mit Patienten und Diabetologen gesprochen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das war nicht meine Frage.

**Henning Thole:** Nein, aber das war meine Frage, und das ist mein Kommentar.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich habe Sie aber etwas gefragt: Bis auf welche Evidenzstufe würden Sie denn heruntergehen?

**Henning Thole:** Bis zu der Evidenzstufe, auf der ich die Information bekomme, die ich brauche. Sie selber gehen den Weg vor: Wenn Sie Einzelpersonen befragen, sind Sie – je nach dem Schema – auf Level 4 oder 5. Das heißt, Sie haben kein Problem, sich auf diesem Level zu bewegen. Das muss ich einfach feststellen.

Leider haben Sie vorhin selber gesagt, Sie möchten nicht darlegen und in den Berichtsplan schreiben, was, wann, wie und wo konkretisiert worden ist. Es geht aber einfach um den Punkt, dass im Berichtsplan Dinge angelegt sind, die aus meiner Sicht nicht dazu führen, dass die Frage tatsächlich zutreffend beantwortet werden kann.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das sehen wir eben anders. Wir denken nicht, dass sich auf der Ebene einer Fallkontrollstudie oder Einzelfallbefragung eine zuverlässige Aussage ergibt. Deswegen sind wir auf einer anderen Stufe stehen geblieben. Sie sehen das anders; das ist Ihr gutes Recht. – Herr Rendschmidt.

**Till Rendschmidt:** Habe ich Sie eben richtig verstanden, dass Sie die Auswahl der Einschlusskriterien insgesamt daran festgemacht haben, welche Zielgrößen Sie messen und abbilden wollen? Denn wir haben jetzt mehrfach darüber diskutiert, dass die aufgeführten

Zielgrößen – unter anderem die lang laufenden Parameter – eigentlich nicht relevant sind. Wenn das der Ausgangspunkt für den Einschluss der Studienkriterien gewesen ist, müssten Sie – nachdem wir festgestellt haben, wie irrelevant die Langzeitparameter eigentlich sind – die Einschlusskriterien für Kinder und Jugendliche komplett neu fassen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das sehen Sie falsch. – Frau Sickmüller.

**Barbara Sickmüller:** Ich möchte auf einen Widerspruch auf Seite 6 hinweisen. Dort haben Sie – Herr Thole hat es eben angesprochen – eine Laufzeit von mindestens 24 Wochen angegeben, während die EMEA – das haben Sie auch zitiert – sechs bis 12 Monate einschließt und dabei auch sehr flexibel ist. Ich sehe schon das Problem, dass im vorläufigen Berichtsplan 24 Wochen stehen und dass man eine geringere Dauer nicht einbeziehen will.

**Moderator Peter T. Sawicki:** 24 Wochen sind weniger als sechs Monate.

**Barbara Sickmüller:** Das ist klar.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie plädieren dafür, das zu erhöhen?

**Barbara Sickmüller:** Nein, ich plädiere dafür ... In der Guideline gibt es eine Empfehlung, dass man die Studiendauer angemessen machen kann und je nach Zielsetzung definiert. Es fehlt die Möglichkeit, unter 24 Wochen zu gehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich habe das nicht genau verstanden. Das haben wir gemacht. Wir haben es nach der Zielsetzung definiert – die EMEA auch.

**Barbara Sickmüller:** Die hat aber einen offenen Ansatz – je nach Zielsetzung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wenn man zum Beispiel den Blutzucker als eine relevante Zielgröße aufnehmen würde, braucht man keine 24 Wochen. Das stimmt.

**Barbara Sickmüller:** Dann braucht man keine 24 Wochen. – Das ist ein sehr gutes Beispiel.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole.

**Henning Thole:** Ich komme noch einmal auf meine Frage von vorhin zu sprechen: Mir ist zurzeit völlig unklar, wie mit den Outcomes aus qualitativer Forschung und mit dem Konfliktieren mit der 24-Wochen-Frist umgegangen wird. Das hieße für Sie, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dass Sie solche Daten nur aus RCTs akzeptieren, die mindestens 24 Wochen laufen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es geht um die kausale Aussage, ob eine Intervention etwas verursacht hat. Wenn Sie das machen wollen, brauchen Sie eine Vergleichsgruppe. Diese Vergleichsgruppe muss ähnlich und am besten strukturgleich sein. Ein probates Mittel, das zu erreichen, ist die Randomisierung. Das ist der Hintergrund. – Herr Sandow.

**Jürgen Sandow:** Können wir uns darauf einigen, an diesem Punkt zu sagen: Zielgröße Elternzufriedenheit? Wie erfasse ich die Elternzufriedenheit? Dazu brauche ich keine 24 Wochen. Das erscheint uns – da sind wir der gleichen Meinung – im Berichtsplan nicht entsprechend dargestellt. Das heißt: Elternzufriedenheit als Zielgröße leuchtet ein. Wenn dort „bei angemessener Studiendauer“ stünde, ist die Frage, was angemessen ist. Sind 24 Wochen wirklich erforderlich?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Was schlagen Sie vor?

**Jürgen Sandow:** Mein ganz klarer Vorschlag ist, dass man das auch in 12 Wochen erfassen kann.

**Moderator Peter T. Sawicki:** 12 Wochen?

**Jürgen Sandow:** Ganz eindeutig.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Therapiezufriedenheit der Eltern nach einer 12-wöchigen Therapie?

**Jürgen Sandow:** Das kann man sicherlich machen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das kann man bestimmt machen. Die Frage ist, ob die Dauer der Therapie ausreicht, damit die Eltern wissen, ob es tatsächlich unter Bedingungen des täglichen Lebens zuverlässig beurteilt werden kann.

**Jürgen Sandow:** Sicher. Der Diskussionspunkt ist ganz eindeutig: 12 oder 24 Wochen. So etwas kann man zum Beispiel auch in einem strukturierten Vorbericht unterbringen und sagen: Wenn solche Studien vorliegen, zitieren wir hier mal. Unsere Meinung ist, dass man 12 oder 24 Wochen braucht. Denn es ist legitim, dass Sie dazu ein festgelegtes Urteil haben. Unsere – nicht nur meine – Vorstellung ist, dass eine 12-wöchige Studie die Elternzufriedenheit sicher angemessen abbilden könnte.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das haben wir aufgenommen. Danke schön. – Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Direkt zu diesem Punkt: Wir möchten anregen, die Mindeststudiendauer an den Zielgrößen festzumachen. Es sind Zielgrößen wie zum Beispiel die Frequenz der Hypoglykämien darunter, bei denen die Empfehlungen der EMEA hinsichtlich der Mindeststudiendauer 24 Wochen deutlich unterschreiten.

Zur Besonderheit der pädiatrischen Studien möchte ich auf die E-11 ICH-Guideline rekurrieren. Hiernach gibt es für uns die Verpflichtung, Risiken zu minimieren, was die Anzahl der Patienten und die Studienlaufzeiten anbelangt. Wir sind in der Regel – das ist eben schon dargestellt worden –, wenn wir Studien mit Kindern beginnen, in einer Situation, in der

wir die Wirksamkeit beim Erwachsenen nachgewiesen haben, in der die konfirmatorischen Studien natürlich erst einmal am Erwachsenenkollektiv gemacht werden und in der wir dann die Datenlage für Kinder und Jugendliche im zweiten Zug in der Regel nachliefern. Diesem besonderen Erfordernis ist nach unserem Dafürhalten in der Ausgestaltung dieses speziellen Berichtsplans für Kinder und Jugendliche noch nicht ausreichend Rechnung getragen worden.

Insofern steht für mich folgende grundsätzliche Frage zur Diskussion: Wie gehe ich mit diesem speziellen Patientenkollektiv im Hinblick auf die Anforderungen an die Beleglage um? Die EMA hat, wie gesagt, eigene Leitlinien geschrieben, was für mich schon ein klares Signal ist. Kinder und Jugendliche sind eben keine Erwachsenen, sondern sie sind ein besonderes Patientenkollektiv. Dem sollte grundsätzlich, wenn Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen bewertet werden, Rechnung getragen werden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dabei geht es um die Zulassung, das heißt, um ein Präparat in der Unsicherheit der Schädlichkeit.

**Johannes Knollmeyer:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist etwas anderes bei zugelassenen Präparaten. Herr Knollmeyer, ich habe das verstanden. Wir werden alle Anregungen von Ihnen – auch das, was Frau Sickmüller und Herr Sandow gesagt haben – aufnehmen und uns das überlegen. Ihnen ist natürlich unbenommen, solche Studien einzureichen. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Ich möchte auch auf die Studiendauer und die Nichtberücksichtigung der Evidenz aus Studien von weniger als 24 Wochen bzw. zweimal 24 Wochen eingehen. Ich hatte die Position des IQWiG bzw. Ihre Position, Herr Prof. Sawicki, so verstanden, dass Sie sagten: Ich kann die Evidenz aus solchen Studien nicht nutzen; sie ist nicht konklusiv.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist nicht meine Position; das ist im Berichtsplan so festgehalten.

**Markus Frick:** Also die Position des Berichtsplans.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Autor des Berichtsplans ist das Ressort.

**Markus Frick:** Wir diskutieren im Moment darüber, ob es sinnvoll ist. Der Berichtsplan scheint auch zu meinen, dass es sinnvoll sein könnte, sich mit Studien zu befassen, die kürzer als 24 Wochen sind. Das ist eine gewisse Inkonsequenz: Sie sagen, Sie suchten auch nach Studien mit einem Nutzenhinweis bis hinunter zu einer Studiendauer von 24 Wochen – das findet sich unter „4.6 Ergänzende Darstellung von Kurzzeitstudien“ –, aber Sie berücksichtigen sie nicht. Das heißt, Sie gehen davon aus, dass Sie eventuell Unterschiede in Studien mit einer geringeren Laufzeit als 24 Wochen finden, berücksichtigen diese aber nicht. Zu sagen, eine Beweiskraft beginne erst ab 24 Wochen, halte ich für in keiner Weise

wissenschaftlich ableitbar. Woher kommt diese Grenze – bis 24 Wochen handelt es sich nur um „hinweisen“, ab 24 Wochen um „beweisen“?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es geht darum, ab welcher Laufzeit man tatsächlich eine Schlussfolge der Übertragbarkeit auf die Gesamtbehandlung annehmen kann. Man will nicht nur Kinder im Anfangsverlauf der Therapie behandeln, sondern man will eine Aussage über die Gesamtbehandlung der Kinder. Ab welcher Laufzeit ist das tatsächlich sinnvoll? Wir haben bisher gedacht, das sei ab 24 Wochen der Fall. Wir nehmen Ihre Anregung dankend auf und werden uns das überlegen.

Auch wenn wir unsere Meinung nach einer intensiven Beratung im Ressort und im Steuergremium nicht ändern, ist es Ihnen unbenommen, das noch einmal zum Vorbericht einzureichen. Sie müssen unsere Meinung nicht übernehmen. – Frau Sickmüller.

**Barbara Sickmüller:** Ich habe noch eine Ergänzung zum Regulatorischen – Herr Knollmeyer hat es angesprochen –: Bestimmte Studien dürfen bei Kindern nicht durchgeführt werden, wenn die Informationen aus den Daten für Erwachsene ableitbar sind. Das ist eine klare Vorschrift im Arzneimittelrecht. Insoweit ist es wirklich ganz schwierig. Manche Studien kann man bei Kindern unter bestimmten Voraussetzungen nicht machen, weil sie als ethisch nicht vertretbar angesehen werden, wenn die Daten aus den Erwachsenendaten ableitbar sind.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Bei zugelassenen Medikamenten könnte man durchaus eine Studie dazu machen.

**Barbara Sickmüller:** Nein.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ob das machbar ist oder nicht, müsste eine Ethikkommission entscheiden.

**Barbara Sickmüller:** Richtig, das ist genau der Punkt. Die Ethikkommissionen sind an der Stelle im Hinblick auf Minimal Burden und Minimal Risk sehr stringent. Das steht auch so im Arzneimittelgesetz. Deshalb sind bestimmte Studien nicht durchführbar. Da muss man genau schauen, dass man nicht Anforderungen stellt, die regulatorisch auch aus ethischen Erwägungen vom AMG nicht akzeptiert werden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja. Ich wäre Ihnen dankbar, wenn Sie uns solche Aussagen von Ethikkommissionen zu Insulinanaloga zuleiteten. Danke schön. – Herr Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Wir sind nicht in der Situation, dass es keine Studien gibt, sondern offensichtlich hatten die Zulassungsbehörden weder Bedenken, noch hatten sie die Gedanken, dass man alles von den Erwachsenen übertragen könnte. Aus diesem Grunde sind diese Studien durchgeführt worden. Es liegen randomisierte Studien mit einer solchen Laufzeit vor; das ist nicht anders der Fall.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Herr Sawicki, die negativen Ethikvoten liegen uns natürlich nicht vor, weil wir – wohl wissend, dass solche Studien vom Arzneimittelrecht nicht gedeckt sind – solche Anträge natürlich gar nicht erst an die Ethikkommissionen stellen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Welche Studien?

**Johannes Knollmeyer:** Sie hatten gerade Frau Sickmüller geantwortet, dass wir Ihnen abgelehnte Ethikvoten zu Studien, die wir nicht durchführen dürfen, zur Kenntnis geben sollten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, wenn es einen solchen Studienvorschlag von Ihnen gibt, zum Beispiel die Behandlungszufriedenheit von Kindern unter einem Insulinanalogon versus Humaninsulin bei einer Laufzeit von einem halben Jahr oder von einem Jahr zu untersuchen. Wenn Sie das vorgeschlagen haben und wenn das eine Ethikkommission aufgrund ethischer Bedenken abgelehnt hat, wäre es für uns wertvoll, so etwas zu wissen.

**Johannes Knollmeyer:** Das trifft die Einlassung von Frau Sickmüller nicht ganz. – Im Übrigen möchte ich noch eine Bemerkung machen: Die Ethik trennt natürlich nicht zwischen zugelassenem und nicht zugelassenem Arzneimittel.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber ja, selbstverständlich.

**Johannes Knollmeyer:** Warum ist eine Ethik bei einem zugelassenen Arzneimittel anders als bei einem nicht zugelassenen Arzneimittel, Herr Sawicki?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Weil für ein bereits zugelassenes Arzneimittel die Sicherheit geprüft und positiv entschieden wurde – von Oberbehörden. Das ist etwas anderes.

**Barbara Sickmüller:** Aber trotzdem sind die ethischen Fragen natürlich immer gleichermaßen zu bedenken.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie können anders sein. Aber beim Präparat, das sich gerade in der Entwicklung befindet und noch nicht zugelassen ist, gibt es sehr viel mehr Fragezeichen ...

**Barbara Sickmüller:** Das ist richtig.

**Moderator Peter T. Sawicki:** ... als zum Beispiel bei einem Präparat der Firma Lilly, das schon zehn Jahre auf dem Markt ist. Das ist eine ganz andere Sicherheitsdatenlage. Und es hat sich bereits eine Oberbehörde damit beschäftigt und positiv entschieden. Das ist doch wesentlich für die Information – vor allen Dingen für die Information der an der Studie Beteiligten. – Frau Sickmüller.

**Barbara Sickmüller:** Trotzdem müssen für alle klinischen Prüfungen die Kriterien des Minimal Burden und des Minimal Risk – bei Minimal Risk haben Sie recht – berücksichtigt werden. Aber dann kommt natürlich noch die Belastung der Kinder in klinischen Studien.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das hängt vom Studienprotokoll ab.

**Barbara Sickmüller:** Genau.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wenn es ein solches Studienprotokoll mit Befragungen nach einem halben oder einem halben Jahr gibt, wäre die Belastung der Kinder vertretbar – verglichen mit dem Wissenszuwachs für andere Kinder. – Herr Thole, bitte.

**Henning Thole:** Was Sie gerade gesagt haben, klingt für mich danach, dass es solche Studien gibt – aber nicht als RCTs. Denn gerade haben Sie auf die Belastungen durch das Studiendesign abgestellt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Was?

**Henning Thole:** Das habe ich gerade so verstanden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das haben Sie falsch verstanden.

**Henning Thole:** Die Antwort zu Frau Sickmüller war, dass es solche Studien geben könnte – ohne die Belastungsmerkmale der Zulassungsstudien; das war gemeint. Das sind RCTs.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein.

**Henning Thole:** Für mich ist dieser Punkt weiterhin unklar. Hier konfliktieren die 24 Wochen und die RCT-Forderung. Mir fehlt die klare Antwort, wie damit umgegangen wird.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie verwechseln Zulassungsstudien mit randomisierten kontrollierten Studien. Das ist nicht das Gleiche.

**Henning Thole:** Ich verwechsle das durchaus nicht. Ich glaube, es ist sehr klar, was ich meine.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich habe es aber nicht verstanden.

**Henning Thole:** Dann kann ich es gern noch einmal erklären.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Oder Sie haben nicht verstanden, was ich zu Frau Sickmüller gesagt habe?

**Henning Thole:** Das habe ich sehr wohl verstanden. Ich glaube, da haben alle genickt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dass Sie es verstanden haben?

**Henning Thole:** Ich glaube, ich habe Frau Sickmüller gerade richtig verstanden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sagen Sie doch bitte, was Sie sagen wollten.

**Henning Thole:** Für mich ist der Punkt unklar, wie die Auflösung des Problems ist – mit den Kriterien, die gesetzt werden: Zielgrößen, abgeleitete Studienform und Studiendauer. Ich habe gerade der Diskussion entnommen, dass das massiv konfligiert.

Das heißt: Es gibt andere Evidenz außerhalb von RCTs, die berücksichtigt werden müsste. Es gibt Evidenz über eine Zeitdauer von deutlich weniger als 24 Wochen, die auch berücksichtigt werden müsste. Das habe ich gerade aus der Diskussion verstanden. Ich habe keine Antwort von Ihnen, die mir klarmacht, wie damit umgegangen werden soll. Ich sehe nicht, dass sich der Berichtsplan hierbei bewegen wird.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie werden sehen, ob er sich bewegen wird, wenn es den abschließenden Berichtsplan gibt. Das werden Sie nachlesen können.

**Henning Thole:** Okay.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wichtig ist – das habe ich Ihnen schon einmal gesagt –, dass man die Intervention kausal zum Ergebnis in Beziehung setzen kann. Das ist bei bestimmten Studienformen schwierig. Sie können zum Beispiel sagen, dass ein bestimmter Anteil von Kindern, die mit Insulinanaloga behandelt sind, mit der Lebensführung zufrieden ist – sagen wir einmal: 60 % oder 70 % in einer solchen Studie. Aber Sie werden nicht herausfinden, ob das durch die Insulinanaloga oder durch etwas anderes der Fall ist, wie durch die Betreuung in der Ambulanz von Frau Seewi.

**Johannes Knollmeyer:** Da gibt es keine Insulinanaloga.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, aber bei Humaninsulin wäre es das Gleiche. Sie können die Ambulanz von Frau Seewi besuchen und feststellen, dass dort 80 % der Kinder mit der Behandlung zufrieden sind. Sie untersuchen die Ambulanz von Herrn Danne und stellen fest, dass dort 60 % der Kinder mit der Behandlung zufrieden sind. Was schließen Sie daraus?

**Johannes Knollmeyer:** Nichts!

**Henning Thole:** Was würden Sie daraus schließen?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich würde sagen: Das ist nicht kausal zuzuordnen, denn es gibt andere Faktoren, die darauf einen Einfluss gehabt haben. Das muss man im Studiendesign berücksichtigen. – Wissen Sie, was ich meine?

**Henning Thole:** Das heißt aber letztlich an dieser Stelle, dass Sie auf die geforderten qualitativen Daten – letztlich auch auf Elternbefragungen – nicht zurückgreifen werden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein.

**Henning Thole:** Doch.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Er versteht es nicht.

**Henning Thole:** Ich verstehe es schon.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich glaube, dass das auch nicht mehr klappen wird.

**Henning Thole:** Wir können den Punkt jetzt gern ausklammern.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, bitte.

**Henning Thole:** Ich denke, Sie möchten Ihren Zeitplan einhalten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, aber ich weiß auch nicht, wie ich es Ihnen erklären kann. Vielleicht muss das jemand anders machen; ich kann es nicht anders. Ich habe mich aber bemüht, es Ihnen zu erklären, Herr Thole.

Wir kommen dann zum nächsten Tagesordnungspunkt. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Es steht noch ein Punkt aus, den ich zurückgestellt hatte.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, bitte. Entschuldigung.

**Markus Frick:** Das ist kein Problem. – Ich hatte versprochen, konkrete Vorschläge zu den Endpunkten zu liefern: einen ganz konkreten und einen ziemlich konkreten Vorschlag. Der ganz konkrete Vorschlag rekurriert darauf: Die Endpunkte haben natürlich sehr viel mit dem Vorbericht zu tun; er ist relativ alt. Wir haben inzwischen aber Diskussionen zum Beispiel bei langwirksamen Insulinanaloga geführt, die Erkenntnisse geliefert haben, die hier noch nicht eingeflossen sind.

Im Berichtsplan steht: „Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien“. Das sollte man klarer fassen: „Hypoglykämien“. Wir hatten die Diskussion und von Ihnen die klare Aussage – auch nicht „schwerwiegend“. Es ging mehr um die Objektivierbarkeit als um die Einstufung des Schweregrades. Ich möchte ganz konkret vorschlagen, hier auf diese scheinbare Konkretisierung „insbesondere“ zu verzichten.

Direkt darunter steht: „HbA1c, sofern auch die Rate schwerer Hypoglykämien berichtet wird.“ Erstens haben wir hier wieder das Wort „schwere“ und zweitens ist das nur eine Seite einer zweiseitig zu lesenden Gleichung: HbA1c und Hypoglykämien sind in einer wechselseitigen Abhängigkeit voneinander; beides sollte man in dieser wechselseitigen Abhängigkeit entsprechend berücksichtigen. Das ist mein quasikonkreter Vorschlag.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gibt es zum Tagesordnungspunkt 2 weitere Wortmeldungen?  
– Das ist nicht der Fall.

### **Tagesordnungspunkt 3: Methodische Punkte**

#### 3.a: Bewertung des Verzerrungspotenzials

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Potthast.

**Regine Potthast:** Wir haben hierzu eine Frage an den VFA. Sie merken an, dass das Vorgehen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials zu einer Fehleinschätzung von Studien führen kann. Unsere Frage ist daher, inwiefern Sie dieser Meinung sind und in welchen konkreten Punkten Sie gern die Bewertung des Verzerrungspotenzials aufgrund der Tatsache ändern würden, dass speziell Kinder und Jugendliche eingeschlossen werden.

**Henning Thole:** Ich sehe grundsätzlich den Punkt, dass es durch das von Ihnen vorgegebene Schema zu Annahmen kommt, die im Ergebnis zum Ausschluss der Evidenz aus der Betrachtung – aus Ihrer Conclusio und aus Ihrem Bericht – führen. Wir denken, dass das, was Sie ansprechen, darstellbar ist und dass es insgesamt dargestellt werden kann, ohne dass Sie diese Regularien ansetzen müssen und ohne zu sagen: Wenn das so ist, betrachten wir das an der Stelle nicht weiter.

Hierin sind Punkte wie „Verblindung des Patienten sowie des Behandlers“ enthalten, die man bei kurzwirksamem Insulin de facto nicht verblenden kann. Das heißt, Sie werden regelhaft den Effekt haben, dass Therapieerfolge oder die Medikamente, die Sie ansetzen, aufgedeckt werden. Das wäre gerade eben nicht der Bruch der Verblindung, sondern es wäre ein Effekt der zu beobachtenden Medikation. Das passt an dieser Stelle einfach nicht. Das passt vor allen Dingen in Bezug auf die Patientengruppe, auf das zu betrachtende Medikament und eventuell auf die Interaktion mit den Eltern nicht. Es ist unangemessen, das so zu tun.

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

**Johannes Knollmeyer:** Ich kann Herrn Thole in diesem Aspekt nur beipflichten, würde aber gern einen Punkt ergänzen. Auch bei den kurzwirksamen Analoga erschien es aus unserer Sicht unverhältnismäßig, eine Verblindung zu machen, weil die Insulindarreichungsformen aufgrund ihrer Primärverpackung immer so unterschiedlich sind, dass sie nicht austauschbar sind, sodass Patient und Behandler auf den ersten Blick erkennen, um welches Produkt welchen Herstellers es sich handelt.

Man könnte sagen: Okay, um dem zu entgehen, benutzen wir die gleichen Primärverpackungen. Dann kommen wir aber in das Dilemma, dass sie sich chemisch unterscheiden können. Wenn sie sich chemisch unterscheiden, was Patrone, Gummistopfen, ausgewähltes Material, Zusammensetzung usw. anbelangt, steht ein Riesenaufwand dahinter, der sich dem Nichtkundigen kaum erschließt, denn er weiß nicht, was wir alles machen müssten, um so eine Studie in den gleichen Behältnissen mit den Komparatoren

durchzuführen. Insofern haben wir sie immer – soweit ich weiß: bis auf eine Ausnahme – offen durchgeführt.

Zweitens. Mir fehlt bei dem Punkt 4.4.1 die Evidenzbasierung. Hier ist keine Literatur angegeben worden, auf die sich Ihre Aussagen stützen. Mich hat der letzte Satz auf Seite 8 gewundert. Ich möchte Sie bitten, ein bisschen Nachhilfe zu leisten. Sie schreiben:

„Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.“

Wie kann man das leisten?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielen Dank. – Herr Skipka.

**Guido Skipka:** Zum Verzerrungspotenzial: Was ich aus Ihren Ausführungen, Herr Knollmeyer und Herr Thole, herausgehört habe, sind zum Teil Missverständnisse. Hier steht nicht zur Diskussion, dass wir alle Ergebnisse, die wir betrachten, hinsichtlich einer potenziellen Verzerrung bewerten. Im Berichtsplan ist aufgeführt, welche Aspekte wir heranziehen. Darin ist natürlich auch der Aspekt der Verblindung enthalten. Es ist durchaus mit Evidenz belegt, dass verblindete Studien zu valideren Ergebnissen führen als unverblindete.

Es mag so sein – ich bin kein Kliniker –, dass man in diesem Bereich nicht verblinden kann. Das hat aber wenig Auswirkungen auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Es kann durchaus eine gute Studie in diesem Bereich sein, auch wenn sie nicht verblindet durchgeführt werden konnte. Aber wir bewerten nicht die Studienqualität, sondern die Validität des Ergebnisses hinsichtlich eines möglichen Bias. Auch wenn man hierbei in einem Setting ist, in dem man vielleicht nicht verblinden kann, heißt das nicht, dass dadurch kein Bias entsteht. Der Bias entsteht – egal, ob man verblinden kann oder nicht.

Weiterhin sagten Sie, Herr Thole – ich hoffe, ich habe Sie nicht falsch verstanden –, das würde zum Ausschluss von Evidenz führen. Wir benutzen die Bewertung des Verzerrungspotenzials zur Einstufung in „niedrig“ oder „hoch“. Alle Ergebnisse bleiben natürlich in unserer Bewertung enthalten. Wir schauen gegebenenfalls im Rahmen von Sensitivitätsanalysen, ob das zum Beispiel ein erklärender Faktor für Heterogenität ist. Aber wir schließen Ergebnisse, denen wir ein hohes Verzerrungspotenzial attestieren, nicht aus der Bewertung aus.

Als letzten Punkt möchte ich auf Ihre Einlassung, Herr Knollmeyer, eingehen, wir würden unser Verfahren dort nicht mit Literatur belegen. Das ist durchaus richtig; vielleicht sollten wir das nachholen. Aber wenn Sie in das neue Cochrane-Handbook unter dem Stichwort

„Risk of Bias Tool“ schauen, werden Sie exakt diese Items finden. Wir haben uns nicht irgendetwas ausgedacht, das international abwegig wäre.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Wenn ich ins Cochrane-Handbuch schaue, sehe ich natürlich die generische Ausführung dessen, was zu tun und wie damit umzugehen ist. Sie haben sich im vorläufigen Berichtsplan A08-01 mit kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen befasst. Ich hätte doch schon erwartet, dass es im Zuschnitt auf die Fragestellung spezifisch ausformuliert wird.

Das ist unser Punkt, denn wir sagen: In der Frage der Verblindung gibt es Besonderheiten, die allgemein Anerkennung finden. Dann würden wir anregen, diesen Punkt wegzulassen oder seine Bedeutung zu minimieren, weil die bisherige Art und Weise der Durchführung der Studien aus den schon angesprochenen Gründen den State of the Art darstellt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Noch einmal zur Bewertung des Verzerrungspotenzials: Einerseits sehe ich, dass Sie jetzt einfach nur systematischer darstellen, was Sie immer schon gemacht haben. Insofern ist das vielleicht teilweise ein Missverständnis.

Nur um sicherzugehen, dass es kein Missverständnis ist: Sie trennen scharf zwischen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, Ergebnissen auf Studienebene und pro Endpunkt. Sie können zum Beispiel eine Nichtverblindbarkeit dadurch methodisch aufwerten oder das Verzerrungspotenzial senken, wenn Sie eine verblindete Endpunkterhebung durchführen. Man kann diese beiden Dinge nicht getrennt voneinander, sondern nur im Kontext betrachten.

(Nicken von Guido Skipka)

– Ich sehe, dass Sie nicken. Dann scheint es eher ein Missverständnis oder ein potenzielles Missverständnis zu sein.

Bei der Umsetzung des ITT-Prinzips muss ich daran erinnern, dass im Design natürlich viele Non-Inferiority-Trials sind. Das ITT-Prinzip ist eher von Bias oder von Verzerrungspotenzial geprägt als ...

(Nicken von Guido Skipka)

– Okay.

Statt „Verblindung der Endpunkterheber“ würde ich – das ist ein ganz kleiner Punkt – „Verblindung der Endpunkterhebung“ schreiben. Sie haben häufig Laborwerte. Da ist nicht

der Erheber, sondern die Erhebung verblindet. Das ist gerade bei HbA1c- und Blutzuckermessungen ein relevanter Punkt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Können Sie mir erklären, worin der Unterschied liegt? Erhebung ist der Vorgang; Erheber ist die Person.

**Markus Frick:** Sie können verblindet einen Endpunkt erheben, auch wenn der Erheber nicht verblindet ist, indem Sie zum Beispiel in einem Labor die Zuteilung verdecken.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber dann ist der Erheber doch auch verblindet.

**Markus Frick:** Das ist eine Frage der Semantik. Ich glaube, es ist klarer, wenn man von „Erhebung“ spricht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Herr Knollmeyer, ich habe eine konkrete Nachfrage. Sie haben eben gesagt, dass es schwierig sei, aufgrund bestimmter chemischer Gegebenheiten oder Gegebenheiten der Primärverpackung in diesem Bereich zu verblinden.

**Johannes Knollmeyer:** Ja.

**Thomas Kaiser:** Gehen wir einmal von der Diskussion hinsichtlich des unterschiedlichen Wirkprofils und der Anwendung in bestimmten Konstellationen – mit und ohne vorgegebenen Spritz-Ess-Abstand usw. – weg; diesen Punkt möchte ich nicht aufmachen.

Jetzt kommen wir zu direkten Vergleichsstudien zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei zum Teil in entsprechenden Studien dargelegtem, fast identischem Wirkprofil. Gibt es dort Gründe über den Aufwand hinaus – ich sehe den Aufwand –, dass es tatsächlich theoretisch unmöglich ist, diese Studien zu verblinden? Wir haben darüber beispielsweise bei NPH-Insulin und Glargin aufgrund bestimmter Gegebenheiten des Glargins diskutiert. Die Frage wäre für mich speziell zu Glulisin, Lispro und Aspart: Gibt es über den Aufwand hinaus zwingende Gründe, warum es nicht möglich ist?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Wir haben bisher keine anderen Gründe angeführt. Wir haben uns darüber auch noch keine Gedanken gemacht, weil für uns der Punkt der Änderung des Primärpackmittels so eminent aufwendig gewesen ist, dass wir alle weiteren Überlegungen ausklammern konnten.

Es könnte zum Beispiel sein, dass wir beim pH gewisse Unterschiede haben, die ich mit einem ganz geringen apparativen Aufwand hernehmen kann, um zu sagen: Das ist Alternative A oder Alternative B.

**Thomas Kaiser:** Da können Sie bei Conrad auch einen Gaschromatographen kaufen.

**Johannes Knollmeyer:** Den brauche ich gar nicht.

**Thomas Kaiser:** Nein, ich meine: für andere Therapievergleiche.

**Johannes Knollmeyer:** Die Arzneimittel der Hersteller unterscheiden sich noch in anderen Kenngrößen, die analytisch in jedem Mittelklasselabor ermittelt werden können. Teilweise kann jemand mit Chemie-Leistungskurs problemlos die verdeckte Zuteilung aufmachen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Sandow.

**Jürgen Sandow:** Ich hätte gern die Pharmakologie dazu zitiert. Wir haben Arzneistoffe, Arzneiformen und Arzneimittel. Wir vergleichen in solchen randomisierten Studien Arzneimittel. Dazu gehören zum Beispiel der Pen oder die Verpackung. Wenn ich mir eine Studie zur Elternzufriedenheit vorstelle, würde ich eine Verblindung als völlig unsinnig betrachten. Dabei geht es tatsächlich darum: Arzneimittel A oder Arzneimittel B wird in einer bestimmten Form gegeben. Da kann man nicht verblinden.

Bei anderen Studien sehe ich durchaus die Möglichkeit einer Verblindung, aber der Aufwand – das wurde gesagt – ist in der Regel prohibitiv hoch. Ich verändere damit die Arzneiform. Ich prüfe nur noch den Arzneistoff, wenn ich verblinde. Das ist ein banaler Kommentar, aber es ist gut, dass er einmal gemacht wird. Ich vergleiche Arzneimittel; im Extremfall der Verblindung würde ich nur noch Arzneistoffe miteinander vergleichen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, klar. – Jetzt geht es darum, ob der Arzneistoff gegenüber einem anderen Arzneistoff einen Vorteil hat, und nicht, wie die Verpackung oder wie sich der Pen dabei verhalten. Dazu müsste man die Pens vergleichen.

**Jürgen Sandow:** Es ist aber nicht das primäre Ziel klinischer Studien, Arzneistoffe miteinander zu vergleichen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber das ist das Ziel unseres Berichtes.

**Jürgen Sandow:** Dann wären Sie auf einer völlig anderen Ebene. Klinische Studien verwenden die Prüfung von Arzneimitteln – nicht von Arzneistoffen. Es ist ganz selten, dass man den puren Arzneistoff in eine gleichartige Arzneiform und dann noch in eine gleiche Verpackung bringt. Das wäre ein Purismus, der neu ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das habe ich verstanden. – Es kann durchaus sein, dass das, was man als Ergebnis bekommt, gar nichts mit dem Arzneistoff zu tun hat, sondern die Folge der Verpackung oder des Pens ist.

**Jürgen Sandow:** Durchaus, konzidiert.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Jetzt ist Herr Skipka an der Reihe.

**Guido Skipka:** Herr Frick, zu Ihrem Punkt ITT bei Nichtunterlegenheitsstudien: Klar, wir kennen auch die Guidelines. Darin steht, dass bei Nichtunterlegenheitsstudien die ITT- und die Per-Protocol-Analyse gleich stark zu bewerten und zu beachten sind. Das heißt: Nur wenn beide Analysemethoden zum positiven Ergebnis kommen, wird man die Nichtunterlegenheit aussprechen.

Das steht in den Guidelines, wird aber auch von verschiedenen Leuten hinterfragt. Die Historie ist nämlich, dass übliche ITT-Strategien den Gruppenunterschied verkleinern und bei Nichtunterlegenheitsstudien zugunsten der Alternative wirken. Deswegen hat man das dort hineingeschrieben, denn per Protokoll vergrößert man eher die Effekte.

Zu dem Zeitpunkt hatte man dummerweise vergessen, dass man natürlich ITT-Strategien wählen kann, die einen Effekt künstlich vergrößern, also eine ITT-Strategie entgegen der Nichtunterlegenheit. Das ist ein schwieriger Punkt; bei Nichtunterlegenheitsstudien beachten wir das aber. Nichtsdestotrotz werden wir in der Regel die ITT-Analysen bevorzugen. Das halten wir für sehr sinnvoll.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich schließe jetzt die Rednerliste. Nun sind noch Herr Knollmeyer und Herr Lilienfeld-Toal dran, bevor wir zum nächsten Punkt übergehen.

**Johannes Knollmeyer:** Ich möchte als letzte Bemerkung zum Thema Arzneimittel und Wirkstoff anfügen, dass es tatsächlich sein kann, dass sich der Charakter eines Arzneimittels in einem anderen Primärpackmittel hinsichtlich Wirkung, Stabilität usw. verändert. Das ist letztlich der Grund, warum dieses bisher in den vergleichenden Studien jeweils im frühen Stadium der Diskussion beendet worden ist und warum es solche Studien de facto nicht gibt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber ich habe Sie doch richtig verstanden, dass Sie aufgrund der Molekülstruktur und nicht aufgrund der Verpackung einen Vorteil für die Insulinanaloga postulieren?

**Johannes Knollmeyer:** Die Molekülstruktur ist nicht isoliert; es ist immer auch die Suppe wichtig, in der sich das Molekül befindet. Die Suppe kann sich in einer anderen Umgebung durchaus verändern. Diese Frage müsste eigentlich gelöst werden. Dafür ist der Aufwand unverhältnismäßig groß. Stellen Sie sich einmal vor, dass zum Beispiel aus einem Gummistopfen Zink austritt. Mit dem Zink ändert sich die ganze Insulinkinetik so nachhaltig, dass man letztlich Ergebnisse produziert, die wertlos sind.

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

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Ich stelle zusätzlich die Frage, ob überhaupt eine Ethikkommission einer wirklichen doppelblinden randomisierten Studie, wie sie Ihnen vorschwebt, angesichts der bekannten – das ist unumstritten, darüber diskutieren wir ja –

Wirkunterschiede bzw. Wirkprofile zustimmen würde. Es wäre wünschenswert, dass die Behandelnden und die Eltern Bescheid wissen, welches Insulin sie in der Hand haben. Sonst kann unter Umständen die Betreuung der Kinderpatienten unnötig in Gefahr geraten. Insofern würde es mich sehr interessieren, ob es überhaupt eine Ethikkommission gibt, die dem zustimmen würde.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es gibt aber solche Studien.

(Zuruf: Eine einzige!)

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Ja, aber doppelblinde Studien, die in den gleichen Spritzen sind.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es gibt doppelblinde Studien.

**Beate Kretschmer:** Eine. Und die ist nicht 24 Wochen lang.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber zumindest dieser Studie hat die Ethikkommission zugestimmt.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Das finde ich erstaunlich.

**Johannes Knollmeyer, Beate Kretschmer und Barbara Sickmüller:** Das waren keine Kinder!

**Beate Kretschmer:** Diese Studie würde auch aus Ihrem Raster herausfallen, weil sie keine 24 Wochen lang ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es geht jetzt nicht um die Studienlaufzeit, sondern darum, ob es ethisch vertretbar ist. Das ist eine interessante Frage.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Das ist rhetorisch.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich würde gern zu Ende sprechen.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Ich bin der Auffassung, dass eine Ethikkommission dem nicht zustimmen wird. Deswegen ist die Aufführung dieses Punktes ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr von Lilienfeld-Toal, Sie haben das alles missverstanden.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Nein, ich habe das schon verstanden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir haben vorhin darüber gesprochen, ob solche Studien überhaupt als Studienprotokoll eingereicht wurden und ob sie dann eine Ethikkommission abgelehnt hat. Wenn es so etwas gibt, werden wir es jedenfalls bekommen.

Herr Skipka hat vorhin ausgeführt – ich weiß nicht, ob Sie zugehört haben –, dass es nicht darum geht, ob etwas machbar ist. Bestimmte Operationen kann man gar nicht verblinden. Trotzdem bleibt das Verzerrungspotenzial bestehen. Das ist der Punkt.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Das verstehe ich.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Okay. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Ich habe noch einen Punkt zur Verzerrung. Ich bitte um eine Konkretisierung. Ich hatte aufgrund dieses Berichtsplans den Eindruck, dass Sie von Ihrer guten Praxis, das Vieraugenprinzip bei der Literaturrecherche zu nutzen, eventuell abweichen wollen. – Ich sehe, Sie reagieren erschreckt.

**Thomas Kaiser:** Das ist eine allgemeine Methode.

**Markus Frick:** Unter „4.4 Informationsbewertung“ steht auf Seite 8 – diese Formulierung ist neu –:

„In einem ersten Schritt extrahiert ein Reviewer systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen und bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowie die Validität der Messinstrumente. Ein zweiter Reviewer überprüft die Extraktion und Bewertung.“

Bisher gab es ein echtes Vieraugenprinzip, bei dem zwei Reviewer unabhängig voneinander die Literatur bewertet und Divergenzen durch Diskussion aufgelöst haben. Hierbei weichen Sie von Ihrer guten Praxis eventuell ab.

**Thomas Kaiser:** Diesen Hinweis nehmen wir mit.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist gegebenenfalls missverständlich formuliert; darüber müssen wir nachdenken. Danke schön.

### 3.b: Effektmodifikatoren

**Regine Potthast:** Unsere Frage richtet sich an die Firma Novo Nordisk. Sie weisen in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass Kinder und Jugendliche allein aufgrund ihres Alters Schwierigkeiten mit der Wahrnehmung und Kommunikation von Hypoglykämien hätten. Sie fordern, dass dieser Punkt im Berichtsplan berücksichtigt wird. Unsere Frage ist: An welcher Stelle im Berichtsplan möchten Sie dies berücksichtigt sehen? Welche Konsequenzen könnte das bei der Bewertung von Hypoglykämien Ihrer Meinung nach haben?

(Markus Frick verlässt die Sitzung.)

**Karim El-Hashimi:** Ich würde das zu den Zielgrößen nehmen. Denn wenn man die Hypoglykämie-Therapiezufriedenheit in einen Bereich eingruppiert, aber nicht richtig erfassen kann, ob ein Kind oder seine Eltern das so äußern können, kann man diesen Punkt nicht richtig aufgreifen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Dazu möchte ich konkret nachfragen. Wir haben, wie Herr Knollmeyer richtig festgestellt hat, den Begriff „Zielgrößen“ und nicht den Begriff „Endpunkte“ benutzt. Denn wir müssen genau auf die Operationalisierung innerhalb der Studien schauen. Wie ist „Lebensqualität“ in dieser Studie operationalisiert? Wie ist die Erfassung von Hypoglykämien etc. operationalisiert? Zwischen den Studien gibt es Unterschiede.

Was bedeutet das konkret für den Berichtsplan, aber auch für die Erfassung innerhalb der Studien? Wir wollen Hypoglykämien erfassen. In dieser Patientengruppe kann es besondere Situationen geben, sodass man das aufgrund bestimmter Kommunikationshindernisse – das sind keine Störungen – der jungen Kinder vielleicht nicht durch eine dezidierte Symptomschilderung hinbekommt. Was sind Ihre konkreten Vorschläge?

**Karim El-Hashimi:** Das ist ein Resultat aus dem Scoping, das wir mit unseren nicht nur in Deutschland tätigen pädiatrisch Diabetologen gemacht haben. Sie meinten, das sei ein Problem. Das könne man nur über die Eltern oder – optimierbar – über Patienten im Hospital, die kurzzeitig in Studien eingeschlossen sind, machen. Das werden immer nur ganz kleine Fallstudien bzw. Fallberichte.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Ich versuche, mir das gerade vorzustellen. In Studien, in denen wir in beiden Gruppen keine Hypoglykämien sehen würden, könnte das ein fehlgeleitetes Ergebnis sein, weil eigentlich nicht von Hypoglykämien berichtet wird, weil sie gar nicht vernünftig erfasst werden konnten. Ist das der Punkt?

**Karim El-Hashimi:** Ja, das ist richtig. Es ist durchaus möglich, dass wir sie nicht erfassen, weil diejenigen, die wir befragen, das nicht verbalisieren können.

**Thomas Kaiser:** Okay.

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

**Johannes Knollmeyer:** Ich möchte noch einen Punkt ansprechen. Aus unserer Sicht hat ein Berichtsplan eine ähnliche Funktion wie unsere statistischen Analysen- und Datenmanagementpläne. Das heißt: Ich lege a priori fest, welche Evidenz ich einbeziehe und wie ich damit umgehe.

An dieser Stelle möchte ich Folgendes anregen. Unter „4.5.4 Effektmodifikatoren“ haben Sie folgende Effektmodifikatoren genannt: Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen und Begleitbehandlung. Daran mache ich einen Haken. Aber die „speziellen Patientengruppen“ sind aus unserer Sicht nicht klar genug präspezifiziert. Nach unserem Dafürhalten muss im Vorhinein klar festgelegt werden, für welche Gruppen Sie sich interessieren.

Des Weiteren möchten wir anregen, dass man sich bei Subgruppenanalysen – das beinhaltet dieses Kapitel letztlich – den Regeln der allgemeinen Methodik entsprechend verhält. Wir möchten darauf hinweisen, dass man in der Ergebnisdarstellung die logische Hierarchie beachtet. Das heißt: Die Hauptergebnisse haben immer eine höhere Hierarchie als die durch Subgruppenanalysen herausgefundenen Ergebnisse. Ich hatte es schon angesprochen: Das sollte aus unserer Sicht klarer im Vorhinein spezifiziert werden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen mehr. Dann gehen wir zum nächsten Tagesordnungspunkt über.

## **Tagesordnungspunkt 4: Zusätzliche Daten und Informationen**

### 4.a: Ergebnisse der DPV-Wissen-Datenbank

**Regine Potthast:** Frau Dr. Seewi hatte berichtet, dass in ihrer Klinik keine Insulinanaloga, sondern Humaninsuline angewendet werden. Sie weisen auf die DPV-Wiss-Datenerhebung hin und merken an, dass Sie die gleichen Behandlungsergebnisse wie andere Behandlungseinrichtungen erzielen. Unsere Frage ist daher: Können Sie uns detailliert die Ergebnisse nennen? Gibt es eine Publikation zu diesen Daten?

**Ora Seewi:** Es gibt eine Publikation aus dem „European Journal of Pediatrics“. Darin haben Frau Wagner und Herr Holl die Daten von zehn Jahren Behandlung dargestellt und hervorgehoben, dass bei Anwendung von Insulinanaloga, die in den letzten fünf bis zehn Jahren im Kindesalter exponentiell zugenommen hat, die Behandlungsergebnisse gleich geblieben sind. Die Häufigkeit von mittelschweren und schweren Hypoglykämien, die Häufigkeit von Ketoazidosen und die HbA1c-Werte haben sich in den letzten zehn Jahren überhaupt nicht verändert.

Unsere Klinik nimmt seit 1995, also fast von Anfang an, an DPV teil. Inzwischen ist das ein Datenvergleich von 188 Kinderkliniken und Behandlungseinrichtungen in Deutschland. Wir sind bei der Anwendung der Insulinanaloga eine freiwillige Kontrollgruppe. So musste ich das bei einem Jahrestreffen der DPV vor drei Jahren darstellen, weil wir die Insulinanaloga nicht anwenden, da wir meinen, dass wir sie nicht brauchen.

Wir haben die Behandlungsphilosophie der kindgerechten Diabetestherapie. Das ist für uns die Therapie mit so wenigen Injektionen wie möglich. Bei uns kommen 40 % der Kinder mit einer oder zwei Injektionen pro Tag bei der konventionellen Therapie aus, die nicht mehr so wie früher ist, sondern die man sehr variabel und flexibel handhaben kann. 60 % der Kinder machen eine ICT. Die ICT wird bei Humaninsulin oder bei Insulinanaloga mit denselben Schulungsinhalten vermittelt. Sie umfasst das Anpassen der Menge der kurzwirksamen Insuline an die Mahlzeit.

Außerdem sind wir Kinderendokrinologen in unserer Abteilung. Für uns ist Insulin das wichtigste Anabolikum, das der Körper hat. Kinder brauchen Insulin zum Wachsen. Die erste Untersuchung besteht bei Kindern, die in die Ambulanz kommen, aus Messen und Wiegen. Wenn sie gut gewachsen sind, können wir sicher sein, dass der HbA1c-Wert unter acht liegt. Dann braucht man noch nicht mal die HbA1c-Wert-Messung, denn sie haben genug Insulin.

Wir machen eine Hormonersatztherapie; wir brauchen kein Medikament. Die Dinge, die man bei der ICT in Verbindung mit Insulinanaloga schult, haben wir immer schon geschult, wie Spritz-Ess-Abstand oder Zwischenmahlzeiten: ja oder nein. Es hat sich herausgestellt, dass jedes Kind eine Zwischenmahlzeit will und froh ist, einen geregelten Tagesablauf zu haben.

Es kommt morgens in den Kindergarten. Um 10 Uhr gibt es ein Frühstück mit allen Kindern. Es gibt hoffentlich für alle Kinder ein regelmäßiges Mittagessen. – Daher passt es für die kleinen Kinder sehr gut, wenn sie morgens eine Spritze bekommen und dann vergessen, dass sie Diabetes haben.

Unsere Diabetesberaterin geht in die Kindergärten. Die Betreuer sind informiert. Sie wissen, wie eine Hypoglykämie bei Kindern aussehen kann, ob sie Blutzucker messen und ob sie eine Zwischenmahlzeit oder eine Extra-KE geben sollen, damit die Kinder nicht schwerer unterzuckern.

Unsere Vorgehensweise besteht auch aus einer sehr liberalen Ernährung. Denn eine kindgerechte Ernährung ist, anders als es dargestellt wird, nicht unvorhersehbar. Kinder sind Gewohnheitstiere. Sie sind froh, um 10 Uhr ein Frühstück und regelmäßig ein Mittagessen bekommen. Die Mengen, die Kleinkinder essen können, sind immer gleich. Die Augen sind größer als der Magen, aber der Magen ist immer gleich groß. Mütter wissen, was sie ihrem Kind auf den Teller tun können, damit es den Teller leer isst und nicht etwas stehen lässt. Daher passt die konventionelle Therapie für Kleinkinder sehr gut.

Zum Wirkeintritt: Wir benutzen noch sehr viel U40-Insulin. Wir fanden es eine Zumutung, auf Insulinanaloga wechseln zu müssen, wenn gute alte Insuline wie Monotard und Semi-Lente vom Markt genommen wurden. Das Argument der Zumutbarkeit hat niemanden in keiner Instanz dazu bewegt, der Marktrücknahme zu widersprechen oder Importinsuline zu finanzieren.

Die DPV-Daten zeigen, dass wir mit den HbA1c-Werten gut dastehen – genauso wie die anderen, die mehr Injektionen brauchen und Insulinanaloga anwenden. Wir haben ganz wenige Kinder, die sie von außerhalb mitgebracht haben. Wir mussten viele Kinder auf Normalinsuline umstellen, weil sie sehr erratische Zuckerverläufe durch sehr hohe KE-Faktoren hatten. Sie hatten also sehr viel Kurzzeitinsulin pro Kohlenhydratmenge, was zu Unterzuckerung führte. Als die Unterzuckerung behoben war, gab es wieder sehr hohe Werte. Wir haben festgestellt, dass mehr hohe mit Humaninsulin hereinkommen. Die Kinder müssen nicht zu jeder Zwischenmahlzeit spritzen. Eine Zwischenmahlzeit wollen sie gerne essen. Kein Kind und auch kaum ein Erwachsener isst nicht gern eine kleine Zwischenmahlzeit.

Der Bewegungsumfang von Kindern ist auch ein Argument. Kinder bewegen sich nur, wenn man sie lässt. Wenn man den Fernseher anstellt, bewegen sie sich nicht. Gesunde Kinder bewegen sich; da kommt nichts Unvorhersehbares hinzu.

Ich dachte, ich könnte etwas zu den DPV-Daten zeigen, aber ich werde es einfach erwähnen. Auch die Vollständigkeit und die Qualität der Dokumentation werden geprüft. Gerade in Bezug auf Hypoglykämien werden im Median 7,7 % nicht angegeben. Sie werden in der DPV nicht dokumentiert. Ob danach gefragt wurde oder nicht, wissen wir nicht. Die liegen bei 0,2 % bei „nicht dokumentiert“. Die Kurve der anderen Kliniken verläuft dabei exponentiell

nach oben. Es gibt Kliniken, die in 100 % ihrer Dokumentationen keine Hypoglykämien dokumentieren.

Die gleiche Grafik sieht in Bezug auf die angewandte Insulinsorte ganz ähnlich aus. Da sind wir auch fast bei 0 %. Wir geben das immer an. Wir werden in der Auswertung mit Kliniken verglichen, die nicht angeben, welches Insulin sie nehmen. Man kann nicht alle Insulinsorten in das DPV-Programm eingeben. Man muss das ein bisschen umformulieren, wenn man die herkömmlichen Insuline eingeben will. Aber viele Kliniken geben das nicht an; da besteht eine Lücke. Die Kliniken, die 100 % dokumentieren, werden mit Kliniken verglichen, die nur 30 % oder 50 % dokumentieren. Daraus werden Schlüsse gezogen. Das lässt uns unter Umständen schlecht dastehen.

Wir sind mit unseren Hypoglykämiezahlen genauso gut; wir liegen unter den internationalen Zahlen der ISPAD. Die HbA1c-Zahlen liegen im Median über alle Altersgruppen – Kleinkinder und Jugendliche – auch unter acht. Das liegt total im grünen oder im gelben Bereich. Dann erfolgt ein Ranking, das teilweise sehr willkürlich ist, weil es horizontal verläuft. Dabei werden drei Gruppen gebildet: grün, gelb und rot.

Das Hauptziel ist es, Kinder so wenig wie möglich mit der Therapie zu belasten. Es ist leichter, ihnen eine Kleinigkeit zum Essen wie ein Knoppers zwischendurch zu geben, wenn man meint, sie könnten unterzuckern, weil sie im Hof spielen und nicht vor dem Fernseher sitzen, als mit irgendeinem Insulinanalogon zu arbeiten, dessen Kinetik nicht gut vorhersehbar ist und dessen Kurven sich irgendwo überlappen. Mit einem Essen kann man bei Kindern den Blutzucker schneller beeinflussen.

Ich höre von Kollegen, dass die ICT zu einer multiplen Injektionstherapie verkommen ist, statt zu einer intensivierten konventionellen Therapie zu werden. Die Eltern spritzen mit dem Pen. Sie müssen die Sorten getrennt spritzen. Dabei sind bis zu acht Pen-Injektionen pro Tag pro Kind nötig. Ein Kleinkind im Alter von zwei Jahren hat eine geringe Körperoberfläche, sodass man die Spritzstellen sehr gut suchen muss. Die Konsequenz ist, dass die Eltern das leid sind und sich die Insulinpumpe wünschen, weil sie damit ihr Kind nur einmal in zwei Tagen stechen müssen.

Dabei wird die gute Idee der Insulinpumpe, wie ich von Kollegen höre, gleichzeitig mit der Anwendung von Insulinanaloga verknüpft. Ich habe von Kollegen gehört, dass das nicht so gut läuft. Wir nehmen auch in Insulinpumpen lieber das normale Insulin, weil damit die Idee der physiologischen Insulinapplikation genauso erfüllt ist wie mit Analoga. Bei Analoga haben wir immer den Vorbehalt, ob sie alle Funktionen erfüllen, die das natürliche Insulin für ein wachsendes Kind erfüllt. Das glauben wir nicht. Insulin ist so ein wichtiges Hormon – warum sollte ich das durch irgendetwas Nichtinsulinmäßiges wie ein Analogon ersetzen, bei dem es sich noch nicht einmal um ein Homolog wie tierisches Insulin handelt?

Zur Therapiezufriedenheit: Ich glaube, die Kinder sind zufrieden, dass sie pro Tag nur zweimal, maximal dreimal gestochen werden. – Ich stehe gern für Fragen zur Verfügung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Häufigkeit der Injektion ist auch ein Endpunkt. - Herr Knollmeyer, bitte fassen Sie sich ganz kurz, weil wir in zwei Minuten aufhören müssen.

**Johannes Knollmeyer:** Ich beeile mich. - Ich hatte vorhin schon die Injektionshäufigkeit als mögliche weitere Zielgröße erwähnt. Ich möchte zwei wesentliche Punkte ansprechen.

Erstens. Die DPV-Wissensdatenbank und gewisse Limitierungen in der Datenerhebung sind angesprochen worden. Insofern ist die Frage, ob die angestrebte Ergebnissicherheit des IQWiG mit Daten dieser Herkunft erreicht werden kann bzw. ob es eventuell Techniken gibt, Ergebnissicherheit herzustellen.

Zweitens. Wenn man grundsätzlich Nicht-RCTs in die Nutzenbewertung einbezieht – diesen Punkt haben wir zu früherer Zeit vertreten; zu ihm stehen wir auch weiterhin –, muss man allerdings eine systematische Suche machen. Man kann nicht eine Arbeit aus dem Topf herausgreifen, um sie in die Bewertung einfließen zu lassen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Frau Kretschmer.

**Beate Kretschmer:** Ich habe eine Frage: Welchen Evidenzgrad – das haben Sie gerade sehr schön beschrieben – haben Ihre Befunde?

**Ora Seewi:** Das kann ich so nicht sagen.

**Beate Kretschmer:** Das sind eigentlich Beobachtungsstudien, da Sie gerade gesagt haben, Sie hätten gehört ...

(Zurufe: Kohortenstudien!)

Der Evidenzgrad einer Beobachtung ist die unterste Evidenzklasse; das möchte ich festhalten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist falsch. Kohortenstudien haben Wertklasse 2.

**Beate Kretschmer:** Die Bemerkung, Sie hätten von Kollegen gehört, Pumpen seien bei der Anwendung doch nicht so gut, ist keine Kohortenstudie. Das möchte ich nur anmerken.

Dann hatten Sie auf die DPV-Datenbank rekurriert. Sie hatten auch gesagt, Sie hätten keine Verbesserung vom HbA1c-Wert festgestellt. Ich möchte auf die DCCT verweisen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Kretschmer, wir diskutieren jetzt die Ergebnisse; das möchte ich nicht. Das werden wir später tun und dabei DCCT usw. diskutieren.

**Beate Kretschmer:** Aber Frau Seewi hatte auch die Gelegenheit, darüber zu referieren.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie hat über ihre Erfahrungen mit DPV berichtet. Ich möchte jetzt keine Ergebnisse diskutieren.

**Beate Kretschmer:** Aber es geht um Erfahrung. Wir reden doch heute über das, was in den Berichtsplan eingeht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Genau, zum Berichtsplan bitte.

**Beate Kretschmer:** Zum Berichtsplan: Die Erfahrungen von Frau Seewi gehen dementsprechend in den Berichtsplan ein.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Erfahrungen von Frau Seewi gehen in den Berichtsplan ein?

**Beate Kretschmer:** Ich dachte, wir reden gerade über den Berichtsplan.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Genau.

**Beate Kretschmer:** Wenn Frau Seewi als Stellvertreterin der Pädiatrie anwesend ist, hätte ich an dieser Stelle einen wissenschaftlichen Diskurs mit beispielsweise einem anderen Vertreter der Pädiatrie erwartet.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Seewi ist nicht hier als Vertreterin der Pädiatrie bzw. der Pädiatrischen Gesellschaft.

**Beate Kretschmer:** Das habe ich auch nicht gesagt. Sie hat sich als Pädiaterin bzw. als Privatperson mit pädiatrischer Ausbildung vorgestellt. Die Erfahrung, über die sie gerade berichtet hat, kommt aus ihrer klinischen Erfahrung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Genau.

**Beate Kretschmer:** Dazu hätte ich gern ein Pendant gehabt. Denn es gibt mehrere Meinungen in Deutschland zu dem Thema.

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

**Beate Kretschmer:** Diesen Diskurs hätte ich jetzt gern geführt, was aber leider nicht möglich ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Auf der Ebene des Vorberichts werden wir das sicherlich machen. Wir können nicht beeinflussen, welche Stellungnahmen wir von wem bekommen. Es wäre sehr schön, wenn sich die pädiatrischen Diabetologen, die sich zum Teil sehr vehement äußern, auch an unserer Sachdiskussion beteiligen würden. Wir können sie nicht dazu zwingen.

**Beate Kretschmer:** Die DDG hatte eine Stellungnahme eingereicht.

**Thomas Kaiser:** Nein.

**Beate Kretschmer:** Ich glaube, der Punkt war, dass das nicht zeitgerecht war.

**Thomas Kaiser:** Das war nicht zeitgerecht; das ist auch nicht eingereicht.

**Beate Kretschmer:** Das formale Kriterium, danke.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr El-Hashimi.

**Karim El-Hashimi:** Ich habe nur eine Anmerkung. Frau Kollegin Seewi, Sie würden mir aber zustimmen, da die meisten Zentren in Deutschland sowohl die eine als auch die andere Therapieform nebeneinander bestehen lassen, dass Sie eher die Ausnahme sind, wenn Sie hundertprozentig nur auf Humaninsuline schwören. Ist das richtig? Ich finde das ein bisschen extrem. Ich bin kein pädiatrischer Diabetologe, aber Diabetologe. Ich habe immer versucht, alle Therapieformen ausschöpfen zu können.

**Ora Seewi:** Die Therapieformen hängen nicht von der Insulinsorte ab.

**Jürgen Sandow:** Wenn ich darf, würde ich gern noch einen Satz sagen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, weil es nicht weiterführt. Die Diskussion, die jetzt entsteht, führt uns beim Berichtsplan nicht weiter.

**Henning Thole:** Ich habe eine kleine Frage.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Möchten Sie etwas zum Berichtsplan sagen?

**Henning Thole:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Bitte schön, Herr Thole. – Jeder kann danach noch etwas zum Berichtsplan sagen.

**Henning Thole:** Zum Berichtsplan: Wir haben jetzt die Ausführungen zu dieser Wissensdatenbank gehört. Werden die Ergebnisse aus dieser Datenbank von Ihnen zurzeit bearbeitet und berücksichtigt oder nicht?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Im Moment werden sie noch nicht berücksichtigt, weil wir noch nicht so weit sind.

**Henning Thole:** Aber werden Sie das tun?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das wissen wir noch nicht.

**Henning Thole:** Wenden Sie sich aber der Frage zu, diese Ergebnisse und diese Fakten zu berücksichtigen?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir werden das im Institut besprechen. Aber erst einmal werden wir die Stellungnahmen zum Berichtsplanentwurf und Ihre Ausführungen auswerten. Dann werden wir entscheiden, wie wir weiter vorgehen. Das werden Sie sehen, wenn Sie den Vorbericht lesen.

**Henning Thole:** Zur Klärung: Das heißt dann auch, dass Sie grundsätzlich erwägen, die einzuschließende Evidenz über das Niveau 1 hinaus zu erweitern? Denn das passiert hier. Wir haben festgestellt, dass es sich auch um Level-2-Evidenz handelt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielleicht lesen Sie im Protokoll nach, was ich vorhin gesagt habe. Das ist die Antwort auf Ihre zweite Frage.

(Kopfschütteln von Henning Thole)

– Ich kann nicht immer das Gleiche wiederholen; dazu habe ich keine Lust. – Bitte schön, Herr Schnorpfeil.

**Willi Schnorpfeil:** Zum Berichtsplan: Ich finde es sehr interessant, diese Datenbank zu nutzen und für diese Thematik nutzbar zu machen. Aber dann sollte sie systematisch und nicht nur anekdotisch ausgewertet werden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Genau. – Bitte schön, Herr Sandow.

**Jürgen Sandow:** Ich möchte folgenden Kommentar machen: Die Datenbank erfasst vorwiegend Kleinkinder oder Adoleszenten.

(Zuruf: Bis 18 Jahre!)

– Ich habe immer das Wort Kleinkind gehört.

**Ora Seewi:** Man kann Subgruppen bilden. Von einer Subgruppe ist noch einmal ein Nachbericht im „European Journal of Pediatrics“ erschienen. Ansonsten umfasst die Altersgruppe Kinder von 0 bis 21 Jahre.

**Jürgen Sandow:** Okay, danke.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön.

### **Tagesordnungspunkt 5** **Verschiedenes**

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gibt es noch etwas, das Sie ergänzend zum Berichtsplan sagen möchten? – Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Ja, zur Heterogenität bei  $p > 0,2$ . Es stellt sich uns die Frage, warum die Grenze verschoben worden ist. Nach unserer Einschätzung geht man hiermit ein erhöhtes Risiko für Zufallsfehler ein.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. Das nehmen wir auf und überlegen es uns.

Ich bedanke mich bei Ihnen für die rege Anteilnahme und für die Diskussion. Wir werden uns zur Erörterung des Vorberichts wiedersehen. Ich wünsche Ihnen eine gute Heimfahrt. Zur Stärkung stehen draußen ein paar Kleinigkeiten für Sie bereit. – Auf Wiedersehen.

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2 Deutscher Diabetiker Bund e. V. ....</b>	<b>A 7</b>
<b>A 1.3 Lilly Deutschland GmbH.....</b>	<b>A 11</b>
<b>A 1.4 Novo Nordisk Pharma GmbH.....</b>	<b>A 21</b>
<b>A 1.5 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....</b>	<b>A 29</b>
<b>A 1.6 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....</b>	<b>A 38</b>
<b>A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen.....</b>	<b>A 43</b>
<b>A 2.1 Seewi, Ora, Dr. med. ....</b>	<b>A 43</b>

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

### **A 1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.**

#### **Autoren:**

Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.

Reißer, Thomas, Dr.

Sandow, Jürgen, Prof. Dr.

#### **Adresse:**

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Friedrichstr. 148

10117 Berlin

## Stellungnahme zum Berichtsplan A08-01 - Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 - Nachfolgeauftrag

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) nimmt zum Berichtsplan A08-01 – „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 – Nachfolgeauftrag“ wie folgt Stellung:

Die im vorliegenden Berichtsplan vorgeschlagene Methodik zur Bewertung des Nutzens kurzwirksamer Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 ist nicht geeignet, neue Erkenntnisse für die zugrundeliegende Fragestellung zu liefern, da sie die Besonderheiten der pädiatrischen Diabetologie nicht berücksichtigt. Denn das IQWiG hat den Nutzen kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bereits bewertet und die Ergebnisse im Bericht A05-02 veröffentlicht. Dementsprechend ist zu fordern, dass die Kriterien für die Nutzenbewertung im Nachfolgeauftrag so ausgewählt werden, dass weiterführende Erkenntnisse in Bezug auf den Nutzen für Kinder und Jugendliche zu erwarten sind. Angesichts der vorliegenden Erkenntnisse zur Studienlage bei Kindern und Jugendlichen ist es daher nicht nachvollziehbar, dass die Kriterien für das vorliegende Bewertungsverfahren ausgestaltet werden wie im Projekt A05-02.

- **Vor dem Hintergrund der Fragestellung, die durch die Beanstandung des BMG betreffend den Beschluss des G-BA vom 21. Februar 2008 aufgeworfen worden ist, sind Veränderungen am Berichtsplan hinsichtlich der Einschlusskriterien und der Zielgrößen vorzunehmen.**
- **Angesichts der diffizilen Fragestellung sollte der Berichtsplan im Rahmen eines Scoping-Workshops unter Beteiligung externer Experten, Patientenvertreter und der pharmazeutischen Industrie erarbeitet werden.**

### 1. Hintergrund des Bewertungsvorhabens A08-01

Das IQWiG hat den Nutzen kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 im Rahmen des Bewertungsvorhabens A05-02 bereits bewertet. Aufgrund der dort festgelegten Kriterien - insbesondere aufgrund der Forderung nach Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen – konnte keine Aussage zum Nutzen für Kinder und Jugendliche für die bewerteten Präparate getroffen werden, da für diese Patientengruppe lediglich Kurzzeitstudien vorlagen.

Der hier mit dem Berichtsplan zur Diskussion gestellte Nachfolgeauftrag resultiert aus der Beanstandung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) in Bezug auf den vom G-BA am 21.

Februar 2008 auf der Grundlage des Berichts A05-02 beschlossenen Verordnungsausschluss für kurzwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1<sup>1</sup>. Das BMG hat hier eine Ausnahme vom Verordnungsausschluss für Versicherte bis 18 Jahren gefordert und dabei darauf abgestellt, dass kurzwirksame Insulinanaloga Vorteile in Bezug auf die Lebensführung, speziell in Bezug auf das Essverhalten, haben, die den Lebensumständen und dem Verhalten von Kindern und Jugendlichen angemessen Rechnung tragen.

In der Folge hat der G-BA das IQWiG beauftragt, im Rahmen eines Nachfolgeauftrags eine Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga speziell für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 vorzunehmen.

Die Kriterien für das vorliegende Bewertungsvorhaben sollten daher mit Blick auf die zugrundeliegende Fragestellung ausgestaltet werden, was vorliegend noch nicht geschehen ist. Es sollten vor allem folgende Aspekte berücksichtigt werden:

#### a. Studiendauer

Das IQWiG will erneut nur randomisierte klinische Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen einschließen.

Dagegen ist zum einen einzuwenden, dass die in diesem Zusammenhang zitierte „*Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes*“ der EMEA differenzierende Empfehlungen zur Studiendauer je nach Zielsetzung gibt. Darüber hinaus gibt es keinerlei experimentelle Belege dafür, dass Studien von längerer Dauer den Nutzen kurzwirksamer Insulinanaloga sicherer belegen als Studien von kürzerer Dauer.

Zum anderen ist speziell für den vorliegenden Berichtsplan darauf hinzuweisen, dass klinische Studien bei Kindern zwar nicht schlechthin ausgeschlossen, aber nur unter engen Voraussetzungen möglich sind. Insbesondere darf neben minimalem Risiko und minimalen Belastungen und Unannehmlichkeiten die klinische Prüfung an Erwachsenen nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden und auf Minderjährige übertragbaren Prüfergebnisse erwarten lassen, vgl. § 40 Absatz 4 Nr. 2 AMG. Der Begriff des minimalen Risikos (bzw. minimaler Belastung) ist eindeutig in § 41 Abs. 2 Nr. 2 d AMG definiert.

Daher hängt die Zulässigkeit von Studien bei Kindern in erheblichem Maße von den in der Studie betrachteten Endpunkten ab. Aufgrund der restriktiven Kriterien haben klinische Studien bei Kindern außerdem regelmäßig eine kürzere Laufzeit als klinische Studien an Erwachsenen.

**Daher ist für den vorliegenden Auftrag mit Blick auf die zu untersuchende Patientengruppe zu überprüfen, ob eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen in Bezug auf die angelegten Zielgrößen tatsächlich gefordert werden kann.**

---

<sup>1</sup> Schreiben des BMG vom 8. Mai 2008, abrufbar unter <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/zum-unterausschuss/2/ab/30/>

## b. Evidenz der einzuschließenden Studien

Bei der Festlegung der Einschlusskriterien sollte berücksichtigt werden, dass auch Daten eingeschlossen werden sollten, die den Einfluss der unterschiedlichen Lebensumstände und körperlichen Entwicklungsstadien auf die Stabilität der Stoffwechsellage bei Kindern und Jugendlichen in der Versorgungsrealität abbilden, was auch die Betrachtung z.B. von epidemiologischen Studien erfordern würde. Dies ist jedoch in dem vorliegenden Berichtsplan nicht vorgesehen, vielmehr sollen für die Bewertung lediglich Studien der Evidenzklasse 1b herangezogen werden. Eine subsidiäre Betrachtung von Studien niedrigerer Evidenz für den Fall, dass RCTs zur Beantwortung der konkreten Fragestellung nicht vorliegen, ist nicht vorgesehen.

Die sogenannten *Randomised Controlled Trials* (RCTs) gelten gemeinhin als studientechnischer Goldstandard innerhalb der Ermittlung bestmöglicher Evidenz bei medizinischen Entscheidungen, der jedoch gerade auch in jüngster Zeit kritisch diskutiert wird<sup>2</sup>. Denn aufgrund des Charakters und Designs dieser Studien bleiben viele Fragestellungen unbeantwortet. Insbesondere Aspekte der Lebensqualität wie überhaupt die Frage nach der Erreichung individueller Therapieziele bleiben in einem Design, das primär den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit zum Ziel hat, weitgehend unberücksichtigt.

Eine strikte Beschränkung auf die höchste Evidenzstufe steht zudem im Gegensatz zu dem nunmehr anzulegenden Maßstab, wonach die auftragsbezogenen Methoden und Kriterien dem in den Fachkreisen anerkannten internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin zu entsprechen haben, § 35 b Abs. 1 S. 5 SGB V. Denn danach ist jeweils die für die konkrete Fragestellung *best verfügbare Evidenz* heranzuziehen<sup>3</sup>.

Zur Frage der Validität der Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen im Vergleich zu klinischen Studien kommt eine Untersuchung zu dem Ergebnis, dass die Studien trotz unterschiedlichem Design zu gleichen Erkenntnissen führen<sup>4</sup>. Damit werden die Vorbehalte hinsichtlich der Ergebnisunsicherheit von nicht randomisierten Studien widerlegt.

**Daher sollten auch Daten, z. B. aus nicht-interventionellen Studien, Registern oder epidemiologischen Studien bei der Nutzenbewertung mit berücksichtigt werden.**

## c. Zielgrößen

Der Berichtsplan sollte zudem mit Blick auf die Fragestellung auch hinsichtlich der festzulegenden Zielgrößen überarbeitet werden.

<sup>2</sup> So z.B. Professor Sir Michael Rawlins, Chair of the National Institute for Health and Clinical Excellence am 16. Oktober bei einer Veranstaltung des Royal College of Physicians, London, [http://www.rcplondon.ac.uk/news/news.asp?PR\\_id=422](http://www.rcplondon.ac.uk/news/news.asp?PR_id=422)

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

<sup>4</sup> Benson, K. et al., N. Engl. J. Med. 342, 1878 (2000); Concato, J. et al., N. Engl. J. Med. 342, 1887 (2000)

So sollten u.a. die postprandialen Blutzuckerwerte betrachtet werden. Denn durch die Möglichkeit der postprandialen Gabe entsteht für Kinder und Jugendliche bzw. für die Betreuungspersonen ein erheblicher Vorteil, da die Terminierung der Insulingabe und auch die Aufnahme der Nahrung insbesondere bei Kindern flexibel gestaltet werden kann.

## 2. Festlegung der Methodik zum Berichtsplan im Rahmen eines Scoping-Workshops

Das aktuelle Bewertungsvorhaben zeigt angesichts der speziellen Fragestellung deutlicher als alle bisherigen Nutzenbewertungen, dass eine geeignete Methodik erst auf der Grundlage einer breiten fachlichen Diskussion gefunden werden kann.

**Der BPI wiederholt an dieser Stelle die Forderung, dass der Berichtsplan in einem „Scoping-Workshop“, in dem die Kriterien der Nutzenbewertung wie relevante Nutzenparameter, verfügbare Evidenz, Zeithorizont und Vergleichsinterventionen unter Beteiligung externer Experten, Patientenvertreter und der pharmazeutischen Industrie erarbeitet werden sollte.**

Berlin, den 22. Oktober 2008



Prof. Dr. Barbara Sickmüller



Dr. Thomas Reißer



Prof. Dr. med. Juergen Sandow

## **A 1.2 Deutscher Diabetiker Bund e. V.**

### **Autoren:**

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

### **Adresse:**

Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal

Deutscher Diabetiker Bund e. V.

Herzbachweg 14

63571 Gelnhausen



# DEUTSCHER DIABETIKER BUND

*Der Bundesvorstand*

Deutscher Diabetiker Bund · Goethestraße 27 · 34119 Kassel

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
Stellungnahme zum Vorbericht A05-05A  
Prof. Dr. med. Peter Sawicki  
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

**Ihr Ansprechpartner:**

Prof. Dr. med Hermann von  
Lilienfeld-Toal  
Vors. des wissenschaftlichen  
Beirats des DDB  
Tel.: 06051/872293  
Fax: 06051/872292  
E-Mail: [hermann.lilienfeld@mkkliniken.de](mailto:hermann.lilienfeld@mkkliniken.de)

Kassel, 22.10.2008

**Stellungnahme zum Berichtsplan kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Kindern und Jugendlichen**  
**Auftrag des IQWiG A08-01, veröffentlicht am 23.09.2008**

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

im Folgenden nehmen wir zu dem Berichtsplan wie folgt Stellung:

1. Auf Seite 1, vorletzter Absatz, wird angekündigt, dass die Frage des Spritz-Ess-Abstandes sowie der Analysen zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit in gleicher Weise behandelt werden wird wie im Projekt A 05 – 02 (kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetikern). In diesem Abschlussbericht war allerdings eine eher verwirrende Darstellung der Problematik Spritz-Ess-Abstand erfolgt, es ist aus unserer Sicht dringend erforderlich diesen Fragenkomplex noch einmal neu zu diskutieren. In der klinischen Diabetologie besteht große Einigkeit über den Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen, gerade unter dem Blickwinkel der verbesserten Stoffwechselführung mit geringerem „Blutzuckerausschlagen“, siehe beispielsweise Anhang zum Abschlussbericht A05-02 S11, Stellungnahme pädiatrische Diabetologie (AGPD) Blatt 3. Die zitierte Diskussion in A 05 – 02 ist hier unzureichend.
2. Problem Zielgrößen (Seite 4 und 5)  
Es werden unter dem 4.1.3 Zielgrößen aufgeführt, die eine Zahl von Diabetesfolgeschäden sowie Parametern der Diabeteseinstellung als mögliche Indikatoren der Wirksamkeit von Medikamenten enthalten.

Deutscher Diabetiker Bund e.V.  
Vorstand: Bundesvorsitzender: Heinz Windisch  
Stellv. Bundesvorsitzende: Rosmarie Johannes · RA Dieter Möhler  
Bundesschatzmeister: Jens Pursche · Bundesjugendreferent: NN  
Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71  
E-Mail: [info@diabetikerbund.de](mailto:info@diabetikerbund.de) · Internet: [www.diabetikerbund.de](http://www.diabetikerbund.de)  
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

1

Es zeugt von keiner sehr großen Sachkenntnis der Autoren dieses Berichtsplanes, dass sie für derartige Vergleichsstudien Parameter mit heranziehen wollen, die wahrhaftig bei der Beobachtung von einer Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes in einem vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum, wie sie in den Studien geboten wird, nicht auftreten werden: Erblindung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, Änderung der gesamten Mortalität, cardiovasculäre Morbidität und Mortalität, gefäßbedingte nicht cardiovasculäre und nicht cerebrovasculäre Mortalität. Hier wurde einfach kopiert, was in vorangegangenen Studien aufgeführt war, ohne sich darüber Gedanken zu machen, was das Spezifische an Kindern und Jugendlichen ist. Sachlich völlig ungerechtfertigt fehlt in der Liste der Zielgrößen der Blutzucker. In vorangegangenen Diskussionen über Insulinpräparate war dieses auch schon mehrfach von unserer Seite beklagt worden. Bis heute gibt es keine befriedigende Erklärung, warum der Blutzucker, der ja unstrittig einer der wichtigsten partogenetischen Faktoren in der Entstehung der Folgeschäden ist, als Zielgröße ausgeblendet wird. Wir fordern daher die Autoren des Berichtsplanes auf, insbesondere bei der Beurteilung der Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen diesen Parameter mit heranzuziehen. Ebenso ist unsere Auffassung, dass das HbA1c – unabhängig von der Rate von schweren Hypoglykämien – mit herangezogen werden sollte. Die Bedeutung der Kombination dieser Parameter ist direkt einleuchtend, trotzdem sollten aber diese Parameter mit herangezogen werden, unabhängig von dem gleichzeitigen Nachweis von Hypoglykämien. Schließlich werden Hypoglykämien ja ebenfalls ohne Hinzuziehen des HbA1c's als eigene Zielgröße aufgeführt.

### 3. 4.1.4 Studientypen

Im zweiten Absatz wird mitgeteilt, dass die genannten Zielgrößen in RCT's untersuchbar seien. Es heißt dann weiter: „für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCT's.....in die Nutzenbewertung einfließen“ Unser Kommentar ist, dass die logische Verbindung an dieser Stelle nicht angebracht ist. Die Tatsache, dass derartige Zielgrößen untersuchbar sind, begründen in keinem Falle das nur RCT's angewendet werden sollen.

Den Autoren des Berichtsplanes ist ohne Zweifel die Diskussion um die Anwendung von EBM bekannt. Es erstaunt uns zutiefst, dass man sich hier weiterhin über die vorgetragenen Argumente kommentarlos hinwegsetzt. Dieses entwertet den Vorbericht.

### 4. 4.1.5 Behandlungsdauer

Eine ähnliche Überlegung muss für die vorgetragene Argumentation zur Anforderung an die Dauer von Studien gelegt werden. Auch hier heißt es wieder, im mittleren Teil des Absatzes „in die vorliegende Untersuchung gehen daher nur Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen ein.....“

Dieses „daher“ ist nicht haltbar, da keine Begründung in dem vorangegangenen Text vorgelegt wird, sondern nur eine subjektive Einschätzung der Auto-

- ren des Berichtsplanes. Auch hier muss wieder auf die Überlegung des EBM's hingewiesen werden. Wenn keine sehr langen Studien vorliegen, dann muss man sich mit kürzeren begnügen, wenn keine kürzeren vorliegen, muss man sich mit sehr kurzen begnügen. Dieser Gedankengang fehlt hier völlig. Auch der letzte Satz, der auf die EMEA hinweist, zitiert wahrscheinlich Situationen die sich auf Erwachsene beziehen. Bei Kindern und Jugendlichen ist Teil des AMG's, dass Studien maximal kurz gehalten werden sollen, um dieser empfindlichen Patientengruppe nicht unnötige Risiken beizufügen. Aus diesem Grunde ist nicht zu erwarten, dass große Mengen von RCT-Studien mit langer Dauer existieren. Dieses muss unbedingt im Berichtsplan berücksichtigt werden und fehlt.
5. Seite 8: 4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse  
Unter „A: Aspekte des Verzerrungspotentials.....“ wird auch die Verblindung des Patienten sowie des Behandlers angefordert.  
Bei Studien mit Kindern, bei denen unterschiedliche Wirkprofile erzeugende Insuline verwendet werden, halten wir diese Forderung für unzulässig. In unseren Augen ist es unbedingt erforderlich, dass ein behandelnder Arzt, der Kinder mit Insulin behandelt, über das Wirkprofil dieses Insulins informiert ist, und den Umkreis, die Familie und das Kind selber, darüber informiert.
  6. Seite 11: 4.6 Ergänzende Darstellung von Kurzzeitstudien  
Wie oben dargestellt halten wir die Beschränkung auf eine Mindestdauer von 24 Wochen für unzulässig. Es gibt keine inhaltliche Begründung, weswegen Studien, die kürzer dauern, nicht in die Bewertung, wie hier in diesem Absatz angekündigt, eingehen sollen.

Wir hoffen mit unseren Anmerkung dazu beitragen zu können, das die Bewertung von kurzwirksamen Insulinaloga in der Therapie von Kleinkindern und Jugendlichen richtig abläuft.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. v. Lilienfeld-Toal  
Vorsitzender des  
Wissenschaftlichen Beirates des DDB

Deutscher Diabetiker Bund e.V.  
Vorstand: Bundesvorsitzender: Heinz Windisch  
Stellv. Bundesvorsitzende: Rosmarie Johannes · RA Dieter Möhler  
Bundesschatzmeister: Jens Pursche · Bundesjugendreferent: NN  
Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 · 34119 Kassel · Telefon 05 61 – 7 03 47 70 · Telefax 05 61 – 7 03 47 71  
E-Mail: [info@diabetikerbund.de](mailto:info@diabetikerbund.de) · Internet: [www.diabetikerbund.de](http://www.diabetikerbund.de)  
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: 7 219 500 · BLZ 370 205 00

3

### **A 1.3 Lilly Deutschland GmbH**

**Autoren:**

Weber, Hans, Dr.

Kazda, Christof, Dr.

Kretschmer, Beate, PD Dr.

**Adresse:**

PD Dr. Beate Kretschmer

Lilly Deutschland GmbH

Werner-Reimers-Str. 2-4

61352 Bad Homburg

# **Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH zum Berichtsplan A08-01 des IQWiG**

## **Grundsätzliches**

Der hier vorliegende Berichtsplan A08-01 „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1“ geht auf einen Auftrag des G-BA vom 17.07.08 zurück und stellt den Nachfolgeauftrag zu A05-02 "Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1" dar. Bereits in diesem Auftrag war, als Teil der Gesamtbewertung, eine Nutzenbewertung von Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt worden.

Die erneute Beauftragung des IQWiG mit einer Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga speziell bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigt, dass der Umgang mit dieser Thematik im Auftrag A05-01 vom G-BA als unzureichend empfunden wurde. Speziell mag dies auf die Entscheidung des BMG vom 08.05.08 zurückgehen, die den Beschluss des G-BA zu den kurzwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1 beanstandet hat, der auf der Grundlage der IQWiG Bewertung (Auftrag A05-02) erfolgt ist. Durch diesen Beschluss wären die kurzwirksamen Insulinanaloga auch für Kinder und Jugendliche von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen worden. Das BMG stellte dazu fest, dass Kinder eine Eigenverantwortung bezüglich ihrer Erkrankung nicht übernehmen können. Eine Übertragung der Verantwortung an Familienmitglieder kann aufgrund einer nicht sicherzustellenden 100% Beaufsichtigung z.B. des Essverhaltens der minderjährigen Patienten im Zuge der Mitwirkungspflicht nach § 1 SGB V nicht verlangt werden.

Das BMG differenziert also bei der rechtlich erforderlichen Mitwirkungspflicht eines Erkrankten nach § 1 SGB V zwischen Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen. Ein differenziertes Vorgehen bei der Bewertung einer medizinischen Intervention ist damit die logische Schlussfolgerung.

Wenn dieser Sachstand bereits rechtlich durch das BMG eingefordert wird, ist es in der Verantwortung des G-BA, dieser Sichtweise zu folgen. Der erneute Auftrag des G-BA in dieser Sache (siehe Auftrag vom 17.07.08) an das IQWiG entspricht daher der (Rechts)-Feststellung des BMG. Es muss also vom IQWiG, als Auftragsempfänger des G-BA, eine entsprechende Umsetzung erwartet werden können.

Der vorliegende Berichtsplan A08-01 zeigt im Hinblick auf die vom BMG im Vergleich zu Erwachsenen festgestellten unterschiedlichen Anforderungen an Kinder und Jugendliche an den Nutzen einer Insulintherapie Mängel. Vor der Durchführung der Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 sind diese bei der Überarbeitung des Berichtsplans zu berücksichtigen bzw. auszuräumen.

Folgende Punkte bedürfen einer Überarbeitung:

1. Berücksichtigung von internationalen Standards bei der Nutzenbewertung (siehe § 35 b SGB V)
2. Populationsspezifische Festlegung der Zielgrößen zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens
3. Festlegung der Mindeststudiendauer sowie die Beschränkung auf RCTs insbesondere im Hinblick auf den Endpunkt Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien
4. Fehlende Bewertung des unterschiedlichen Zulassungsstatus von kurzwirksamem Humaninsulin und kurzwirksamen Insulinanaloga für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

5. Berücksichtigung regulatorischer Anforderungen an Zulassungsstudien bei Kindern und Jugendlichen
6. Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotentials und von Meta-Analysen

Details zu diesen Punkten sind den weiteren Ausführungen zu entnehmen.

### **Zu Punkt 1: Berücksichtigung von internationalen Standards bei der Nutzenbewertung (siehe § 35 b SGB V)**

§ 35 b SGB V definiert für die Bearbeitung von Aufträgen, die das IQWiG gemäß § 139b Abs. 1 und 2 erhält und bearbeitet, klare Anforderungen. Dabei wird auch festgestellt, dass das Institut auftragsbezogen über die Methoden und Kriterien für die Erarbeitung von Bewertungen bestimmt. Diese Methoden müssen auf der Grundlage der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin erstellt werden.

Der vorliegende Berichtsplan lässt aber genau diese Anforderung außer Acht.

Referiert man auf die international verfügbaren Bewertungen und Empfehlungen anderer Organisationen, die sich mit dieser Patientengruppe auseinandergesetzt haben (NICE, CDA, CADTA), so ist dort ein weitaus populationspezifischer Umgang mit der Thematik festzustellen.

Bei NICE wurde vor der Erstellung der Guideline zur Diagnose und Management von Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und jungen Erwachsenen (2004) in einer Arbeitsgruppe (The Guideline Development Group) die besonderen Bedürfnisse für diese spezielle Gruppe von Patienten bestimmt (siehe Punkt 1.4 der Guideline). Um dabei den Bedürfnissen von Kindern und Jugendlichen gerecht zu werden, waren folgende Personen in die Arbeitsgruppe einbezogen:

- 2 Vertreter von Verbraucherorganisationen,
- 2 Kinder-Diabetesberater/innen,
- 3 Pädiater,
- 1 Kinder-Ernährungsberater/in,
- 1 Allgemeinmediziner (General Practitioner),
- 1 klinischer Psychologe,
- 1 Arzt mit Interesse an der medizinischen Versorgung Jugendlicher.

Ebenso wurde von NICE spezieller Augenmerk auf die Literaturrecherche gelegt, um alle relevanten Studien, die mögliche Evidenzen für Kinder und Jugendliche zeigen, zu identifizieren. Zusätzlich gab es vor der Guideline-Erstellung einen speziellen Kinder- und Jugendlichen-Konsultationstag, bei dem die Sichtweise und Einschätzung von Kindern und Jugendlichen und ihren Betreuern bezüglich der in der Guideline behandelten Themen erhoben wurde (siehe Punkt 1.6 der Guideline). Dabei wurde unter anderem auch festgestellt, dass Kinder und Jugendliche Insulinregime anwenden wollen, die ihnen Flexibilität und Spontaneität in der Lebensführung ermöglichen. Damit ist eine vom IQWiG bisher unberücksichtigte Dimension des Patientennutzens klar formuliert.

In der „Clinical Practice“ Guideline der Kanadischen Diabetes Association zu Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 (2003) wird ebenfalls auf die besonderen Bedürfnisse von Kindern und deren Angehörigen verwiesen, speziell auf deren komplexe

physische, entwicklungsbezogene und emotionalen Bedürfnisse, deren Beachtung notwendig ist, um den „besten“ Langzeiterfolg bei der Behandlung zu gewährleisten.

Im HTA der CADTH zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes mellitus (2007) wurde ebenso über die Besonderheiten von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 berichtet, die bei der Versorgung zu berücksichtigen sind. Es wurde festgestellt, dass Kinder von Alleinerziehenden und von Eltern mit geringem sozioökonomischen Status häufiger Ketoazidosen entwickeln, weniger häufig die Klinik besuchen und eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, eine gute Diabeteskontrolle zu erreichen und langfristig zu erhalten (siehe Punkt 6.3 S. 43). Darüber hinaus ist die wiederkehrende Nicht-Compliance, von der fast 50% der Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 betroffen sind, zu beachten. Durch diese wird der Routineumgang mit Insulininjektionen, die Diabetesüberwachung und Essensplanung eingeschränkt.

**Die vom IQWiG vorgelegte Methodik für die Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen wird denen, die international verwendet werden, nicht annähernd gerecht. Eine gesetzlich geforderte, auftragsbezogene Methodenfestlegung unter Verwendung von in Fachkreisen bestimmten internationalen Standards ist nicht erfolgt. Dieser Mangel ist zu beseitigen.**

## **Zu Punkt 2: Populationsspezifische Festlegung der Zielgrößen zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens**

Folgende der im Unterpunkt 4.1.3 dargelegten Zielgrößen zur Bewertung patientenrelevanter Therapieziele sind aus wissenschaftlicher Sicht bezüglich des Vergleiches zwischen kurzwirksamem Humaninsulin und kurzwirksamer Insulinanaloga für die zu bewertende Patientenpopulation nicht nachvollziehbar:

- Erblindung
- Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Gefäßbedingte nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Für das im vorliegenden Berichtsplan betroffene Kollektiv von Kindern und Jugendlichen benötigt man zum Erreichen der oben aufgeführten Endpunkte teilweise mehrere Jahrzehnte. Studien, welche Unterschiede zwischen kurzwirksamen Insulinanaloga und kurzwirksamem Humaninsulin in dieser Patientengruppe aufweisen sollen, müssten auf mehr als 10 Jahre ausgelegt sein, um eine ausreichende Anzahl von Endpunkten zu erreichen. Da Insulin Lispro als erstes verfügbares kurzwirksames Insulinanalogon erst 1996 seine Zulassung bekam und erst seit 1997 (2000 in Europa) für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen wurde, ist es faktisch unmöglich, RCTs mit den oben genannten Endpunkten vorzulegen.

Die unrealistische Festlegung dieser Zielgrößen zeigt eine unzureichende Auseinandersetzung seitens des IQWiG's mit den patientenrelevanten Therapiezielen dieser speziellen Patientenpopulation. Aufgrund der bisher guten medizinischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen und der zeitlichen Verzögerung mit der sich diese Endpunkte entwickeln, ist

tatsächlich die Inzidenz für Erblindung, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit, Amputation, Mortalität und kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität bei Kindern und Jugendlichen angrenzend „null“. Eine Bewertung dieser Endpunkte innerhalb des Kindes- und Jugendalters ist dementsprechend irrelevant.

**Es wäre zu begrüßen, für alle im Berichtsplan aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte eine wissenschaftlich fundierte Darlegung zu finden, die klar erläutert, inwieweit diese Endpunkte für die Patientenpopulation relevant sind.**

### **Zu Punkt 3: Festlegung der Mindest-Studiendauer sowie die Beschränkung auf RCTs insbesondere im Hinblick auf den Endpunkt Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien**

Hypoglykämien sind die häufigsten Komplikationen einer Insulintherapie. Sie treten bei der zur Vermeidung diabetogener mikrovaskulärer Folgeerkrankungen anzustrebenden normoglykämischen Stoffwechsellage signifikant häufiger auf, als bei einer mäßigen bis schlechten Stoffwechselkontrolle (DCCT Research Group, 1993). Es ist bekannt, dass Hypoglykämien und insbesondere schwere Hypoglykämien zu einem progredienten Verlust zerebraler Neurone und zu einer langsamen Einschränkung der zerebralen Funktion führen können (Suh SW et al., 2007). Gerade für Kinder und Jugendliche könnten häufigere Hypoglykämien somit schwerwiegende Folgen im Sinne einer Beeinträchtigung der zerebralen Entwicklung haben. Jede ausgeprägte Hypoglykämie ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation der Insulinbehandlung.

Dass dem Schutz vor lebensbedrohlichen und auch sonstigen schwerwiegenden Erkrankungen eine besondere Bedeutung zukommt, hat das Bundesverfassungsgericht in seinem Beschluss vom 06.12.2005 (Az: 1 BvR 347/98) nochmals nachdrücklich bestätigt. Dies muss die Entscheidungspraxis des G-BA zwingend berücksichtigen. Dies gilt gleichermaßen für das IQWiG, das die Entscheidungen des G-BA vorbereiten soll. Demgemäß muss von vornherein die Methodik auch so angelegt sein, dass sie dem verfassungsrechtlich gewährleisteten Lebens- und Gesundheitsschutz ausreichend Rechnung trägt. Dies ist derzeit nicht der Fall. Eine Beschränkung auf Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei der Betrachtung dieser medizinisch notstandsähnlichen Komplikation ist fahrlässig und birgt zudem das Risiko, Patienten alleine aufgrund der Methodik des Berichts potentiell lebensgefährlichen Komplikationen auszusetzen. Es ist daher bezüglich der Evaluation des Nutzens der kurzwirksamen Insulinanaloga zur Verringerung des Risikos dieser potentiell lebensbedrohlichen Komplikation in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 das **gesamte** Spektrum der verfügbaren Evidenz ohne Einschränkung einzubeziehen. Dies beinhaltet Studien jeglicher Dauer sowie auch Studien, welche nicht in die Kategorie der RCTs fallen. Das Berücksichtigen der gesamten verfügbaren medizinischen Evidenz steht im Einklang mit Leitlinien und HTAs aus anderen Ländern (z.B. NICE – „diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people“; CADTH – „Short-acting Insulin Analogues for Diabetes Mellitus: Meta-analysis of Clinical Outcomes and Assessment of Cost-effectiveness“) und entspricht somit dem internationalen Standard.

**Die besondere Bedeutung von Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen im Hinblick auf deren lebenslangen gesamtgesundheitlichen Zustand ist zu berücksichtigen. Dies kann durch Einbeziehung von Studien mit einer Mindeststudiendauer von < 24 Wochen und anderen Studien als RCTs geschehen. Dadurch würde eine international vergleichbare Bewertungssituation geschaffen und eine auftragsbezogene Methodik erstellt.**

#### **Zu Punkt 4: Fehlende Bewertung des unterschiedlichen Zulassungsstatus von kurzwirksamem Humaninsulin und kurzwirksamen Insulinanaloga für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1.**

Es liegen 6 Publikationen von RCTs vor, die die Wirksamkeit von Lispro bei Kindern und Jugendlichen belegen und von denen zwei 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 Kindern sehr wichtige – Anpassung der Dosis an die tatsächlich erfolgte Nahrungsaufnahme ermöglicht. Sektion 4.2. der Humalog® Fachinformation beschreibt daher explizit, dass die Injektion von Insulin Lispro nicht nur unmittelbar vor, sondern auch unmittelbar **nach** der Mahlzeit durchgeführt werden kann, ohne dass sich die Stoffwechsellage hierdurch verschlechtert.

Zwischen kurzwirksamem Humaninsulin und Insulin Lispro besteht somit ein prinzipieller Unterschied im Zulassungsstatus. Für alle Situationen, in welchen eine postprandiale Injektion des kurzwirksamen Insulins indiziert ist, kommt somit nur das kurzwirksame Analoginsulin in Betracht. Da diese Situationen gerade in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen häufig vorkommen, muss bereits der Berichtsplan diesen Unterschied berücksichtigen, um dies in der Bewertung adäquat abbilden zu können. Dies ist auch im Hinblick auf die Rechtsauffassung des BMG zu sehen, das eine Mitwirkungspflicht der Kinder sowie deren Eltern bei der Ernährungskontrolle als unzumutbar ansieht (siehe Punkt 1 dazu). Die Methodik des IQWiG sieht einen Vergleich von Therapien nur in der zugelassenen Indikation vor. Besteht bei einer Patientengruppe eine vom behandelnden Arzt festgestellte Indikation zur postprandialen Insulinapplikation (z.B. aufgrund einer nicht vorhersagbaren Nahrungsaufnahme), so wäre diese Gruppe aufgrund der dem Bericht zugrunde liegenden Methodik nicht erfasst. Dies bedeutete wiederum eine Ungleichbehandlung von Patientengruppen, was im Rahmen einer allgemeinen Nutzenanalyse nicht zulässig ist.

**Der Berichtsplan muss daher explizit den Vergleich der Unterschiede in der klinischen Anwendbarkeit von kurzwirksamem Humaninsulin und kurzwirksamem Analoginsulin vorsehen und vor dem Hintergrund der Anwendung in der pädiatrischen Diabetologie bewerten.**

#### **Zu Punkt 5: Berücksichtigung regulatorischer Anforderungen an Zulassungsstudien bei Kindern und Jugendlichen**

Wie bereits unter Punkt 3 und 4 erwähnt, ist eine Beschränkung auf RCTs und Studien mit einer Mindestlaufzeit von 24 Wochen unverständlich und aus medizinischer Sicht sogar potentiell schädlich. Auch aus regulatorischer Sicht ist diese methodische Einschränkung von der Europäischen Zulassungsbehörde nicht gefordert.

Dies ist insbesondere von Bedeutung, da bis zur Etablierung des IQWiG nur Anforderungskriterien der EMEA für das Studiendesign als maßgeblich anzusehen waren.

In mindestens vier Veröffentlichungen der EMEA wird auf die Besonderheiten der Patientenpopulation von Kindern und Jugendlichen eingegangen:

1. In der ICH Topic E11 (CPMP/ICH/2711/99 2001) wird festgestellt, dass für Studien in der Pädiatrie RCTs nicht grundsätzlich gefordert werden können (siehe 2.4 „Type of studies“).
2. In der Diabetes Guideline (CPMP/EWP/1080/00 2002) schränkt die EMEA die Anforderung an klinische Studien ebenfalls ein und verlangt „üblicherweise“ und nicht ausschließlich RCTs (siehe Punkt 3.1 „Specific considerations“).
3. Im Konzeptpapier der EMEA (EMA/CHMP/EWP/176348/2008) wird festgestellt, dass bei der nächsten Überarbeitung der Guidelines für klinische Studien aufgrund der steigenden Inzidenz von Diabetes bei Jugendlichen altersspezifische Anforderungen und Studiendesigns präzisiert werden sollen (siehe 2.1 „Paediatric population“).
4. Die EMEA hat ein eigenes „Paediatric Committee“ (PDCO) (EMA/348440/2008) etabliert, das bei der Durchführung von Studien mit Kindern zu konsultieren ist. Das Komitee hat die Aufgabe zusammen mit dem Antragsteller für Studien mit Kindern/Jugendlichen einen speziellen Studienplan (paediatric investigational plan (PIP)) zu vereinbaren. Die Einhaltung wird mit einer 6-monatigen Patentverlängerung belohnt, die Nichteinhaltung mit Strafen belegt.

Diese Aufstellung sollte deutlich machen, dass auch die EMEA eine differenzierte Sichtweise bei der Beurteilung von klinischen Studien in Abhängigkeit vom Alter der Studienpopulation hat.

**Es ist also keinesfalls davon auszugehen, dass Anforderungen an Studien mit Kindern/Jugendlichen denen mit Erwachsenen methodisch gleichgestellt sind. Warum das IQWiG diesen Schluss zieht, wird aus dem vorliegenden Berichtsplan nicht ersichtlich. Es sind auch Studien einzubeziehen, die keine RCTs sind und Studien mit einer Mindeststudiendauer von < 24 Wochen. Vor dem Beginn der Nutzenbewertung ist dies eindeutig zu belegen und in den neuen Berichtsplan einzubeziehen.**

## **Zu Punkt 6: Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotentials und von Meta-Analysen**

Unter Punkt 4.4.1 des Berichtsplans ist das methodische Vorgehen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse beschrieben. Die Bewertungsmatrix „niedrig“ und „hoch“ wird zwar beschrieben, es bleibt aber unklar, wie eine objektive Bewertung erfolgt. Es sind klare Maßstäbe anzugeben, um Entscheidungen nachvollziehen zu können.

Das Vorgehen zu Meta-Analysen (Punkt 4.5.2) entspricht nach Expertenmeinung nicht dem aktuellen wissenschaftlichen Standard (siehe Stellungnahme des VFA zum Methodenpapier 3.0, beigelegt). Unter anderem erscheint die Entscheidung zur Heterogenität ( $p > 0.2$  als Grenze) willkürlich und wird von den Experten stark in Zweifel gezogen. Das Expertenpapier ist zu berücksichtigen.

**Ein methodisch „sauberes“, dem internationalen Standard entsprechendes Vorgehen ist absolut notwendig, um einerseits Entscheidungen des IQWiG nachvollziehen zu können und andererseits der gesetzlichen Forderung nach Anwendung von internationalen Standards bei der Nutzenbewertung nachzukommen. Der Berichtsplan ist bezüglich dieser Punkte zu überarbeiten.**

## **Fazit**

Der Berichtsplan zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 lässt wichtige Aspekte im Hinblick auf die patientenrelevante Nutzenbewertung unberücksichtigt. Speziell ist

- eine auftragsbezogene Methoden- und Kriterienerarbeitung – hier die besonderen Anforderungen von Kindern und Jugendlichen an eine Therapie - nicht erfolgt,
  - sind internationale Standards außer Acht gelassen worden
- und
- methodisch einige Aspekte intransparent.

Der Berichtsplan ist entsprechend anzupassen.

*Bad Homburg, 20.10.2008*

## Literatur

BMG Entscheidung zum Beschluss des G-BA vom 21. Februar 2008 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 vom 08. Mai 2008

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: Meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. HTA Issue 87 March 2007. <http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/706>

Canadian Diabetes Association - Type 1 diabetes in children and adolescents. Clinical practice guidelines. Expert Committee. 2003:S84 – S90

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

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

EMA. ICH Topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. Note for guidance. CPMP/ICH/2711/99 2001

EMA. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1020/00 2002

EMA. Committee for proprietary medicinal products for human use (CHMP). Concept paper on the need for revision of the note for guidance on clinical investigation of medicinal products the treatment of diabetes mellitus. EMA/CHMP/EWP/176348/2008 2008

EMA. Paediatric committee. Rules of procedure. EMA/348440/2008 2008

Fachinformation Humalog® Stand Mai 2007

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

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

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

NICE - Type 1 diabetes - diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people - Clinical Guideline. 2004. <http://www.nice.org.uk/CG15>

Suh SW et al: Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007 Sep;55(12):1280-6

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

VFA. Stellungnahme des VFA zum Entwurf der allgemeinen Methoden 3.0 des IQWiG vom 15.11.2007

#### **A 1.4 Novo Nordisk Pharma GmbH**

**Autoren:**

Schnorpfeil, Willi, Dr.  
El-Hashimi, Karim, Dr.  
Rendschmidt, Til

**Adresse:**

Dr. Karim El-Hashimi  
Novo Nordisk Pharma GmbH  
Brucknerstr. 1  
55127 Mainz

## **Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan**

### **„A08-01 Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 - Nachfolgeauftrag“**

#### **Name/Anschrift des Herstellers:**

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

#### **1. Einleitung**

Der Auftrag des G-BA, eine erneute Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes mellitus vorzunehmen, resultiert aus dem Verfahren A05-02. Insbesondere die Beanstandung des Bundesministeriums für Gesundheit im Hinblick auf die besondere Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen hat den G-BA dazu veranlasst, einen neuen Auftrag an das IQWiG zu vergeben. Somit stellt sich die Aufgabe, eine Methodik für die Analyse dieser speziellen Patientengruppe zu finden, die den besonderen Anforderungen von Kindern und Jugendlichen im Versorgungsalltag gerecht wird. Dabei hat bereits die Bewertung im Rahmen des Verfahrens A05-02 gezeigt, dass die dort verwendete Methodik nicht dazu in Lage ist, diesen Anforderungen gerecht zu werden. Vielmehr wäre es notwendig, eine Methodik zu verwenden, die in der Lage ist, die Gründe für die Beanstandung des BMG näher zu analysieren und die entsprechenden Evidenzen zu berücksichtigen.

Die methodische Analogie, die im Berichtsplan A08-01 im Verhältnis zum Berichtsplan A05-02 gewählt worden ist, wird dieser Aufgabe nicht erfüllen und keine neuen Erkenntnisse bringen können. Bereits die Fragestellung geht nicht ausreichend auf die speziellen Situationen der unterschiedlichen pädiatrischen Patientengruppen in verschiedenen Altersstufen ein. Die vorgeschlagene Methodik lehnt sich weitgehend an der Vorgehensweise zur bereits durchgeführten Nutzenbewertung derselben Präparate bei Erwachsenen an, die bereits mehrfach fachlich fundiert kritisiert wurde<sup>1,2</sup>. Es bleibt unverständlich, warum in Anbetracht der besonderen Interessen von Kindern die Kritik der Fachgesellschaften und anderer kompetenter Verfasser von Stellungnahmen nicht dazu geführt hat, dass sämtliche zur Verfügung stehende Evidenz genutzt wird. Dies hätte man in einem scoping workshop unter Einbindung der Fachgesellschaften, Patientenvertreter und der Industrievertreter vorab klären können.

In der vorliegenden Form kann die Frage nicht beleuchtet werden, die letztlich zur Erteilung des erneuten Auftrages geführt hat, nämlich welche Folgen die Notwendigkeit zur Anpassung des Lebensstils bei einer Therapie mit Humaninsulin nach sich zieht. Die bei einer Therapie mit Humaninsulin zwangsläufig notwendige Anpassung des Lebensstils war es, die das Bundesgesundheitsministerium veranlasst hat, den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zu „kurzwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes Typ 1“ nicht zu genehmigen. Diese Folgen können aber nicht in klinischen Studien belegt, sondern allenfalls im Rahmen der Versorgungsforschung abgebildet werden. Im Rahmen eines vorgegebenen Studienprotokolls werden für einen begrenzten Zeitraum, auch bedingt durch die vermehrte Zuwendung im Rahmen der Studie, möglicherweise Einschränkungen und Vorgaben hingenommen, die im Versorgungsalltag dauerhaft nicht akzeptiert

werden. Nur die Versorgungsforschung unter Alltagsbedingungen kann zeigen, wie sich unterschiedliche Anforderungen der Therapie an den Patienten letztlich auf die Compliance und somit den Therapieerfolg auswirken.

Die vorgesehene Bewertung der Frage der Lebensqualität ausschließlich aus den begleitenden Lebensqualität- und Therapiezufriedenheits-Untersuchungen im Rahmen der durchgeführten klinischen Studien kann diese Frage auch schon deshalb nicht ausreichend beleuchten, weil die Anzahl der in randomisierten klinischen Studien untersuchten pädiatrischen Patienten aus ethischen Gründen so klein als möglich zu halten ist.

Da die notwendigen Änderungen des Lebensstils sich zudem bereits aus den pharmakologischen Eigenschaften der Produkte ergeben, sollte erwogen werden, die Bewertung des Nutzens für pädiatrische Patienten auch unter Einbeziehung pharmakologischer Fakten vorzunehmen. Dies ist ja auch das gängige Verfahren der Zulassungsbehörden.

Insgesamt wäre es angemessen, den Berichtsplan stärker auf die Fragestellung, die sich aus der Beanstandung des BMG ergibt, die verfügbaren Evidenzen und die besondere Situation von Kindern und Jugendlichen abzustellen. Beispielsweise erscheint das Zielkriterium Mortalität für ein Produkt mit nachgewiesener Wirksamkeit bei einer Population unter 18 Jahren als vollkommen falsch gewählt.

Die hier vorgenommene Begründung, dass zum Zeitpunkt der ersten Analyse bestimmte Daten noch nicht vorgelegen hätten, hätte auch im Rahmen des Verfahrens A05-02 abgebildet werden können und stellt nicht die wahren Gründe dar, die zu dem Verfahren A08-01 geführt haben. Es wäre der Sache dienlich, wenn nicht bereits der Hintergrund des Verfahrens mit einer Falschdarstellung beschrieben würde, die zudem allen Akteuren bekannt ist.

Die nachfolgende formale Kommentierung der Methodik folgt dem Aufbau des vorläufigen Berichtsplans.

## **2. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik**

### **2.1. Seite 1, Punkt 1, „Hintergrund“**

#### **Forderung nach Berücksichtigung der Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen kann durch die Methodik nicht erfüllt werden**

Zur Darstellung für den Anlass der erneuten Nutzenbewertung: Hintergrund des Auftrages war die Weigerung des Bundesgesundheitsministeriums, einen Ausschluss der kurzwirksamen Insulinanaloge bei Diabetes mellitus Typ 1 in der vom G-BA beschlossenen Form zu genehmigen, da die Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend berücksichtigt worden waren.

Das Bundesgesundheitsministerium hob in der Begründung der Nichtgenehmigung des Beschlusstextes hervor, dass die notwendigen Änderungen des Lebensstils bei der Umstellung auf Humaninsulin Kindern und ihren Familien nicht zugemutet werden können<sup>3</sup>. Der erneute Auftrag zur Nutzenbewertung erging in Folge der Nichtgenehmigung des bereits erfolgten Beschlusses.

Insofern ist es nicht akzeptabel, dass vom IQWiG trotzdem aufs Neue auf seine wissenschaftlich unzureichend belegte [vergleiche Kommentare zum Abschlußbericht Typ 1] Meinung zur Bedeutung des Spritz-Ess-Abstandes (SEA) bei gegenteiligen Beurteilungen aus Fachkreisen entsprechend der Evidenzlage verwiesen wird. Bereits die einschränkenden Formulierungen „eines **ggf.** unterschiedlichen

Spritz-Ess-Abstandes“, „einer damit **potentiell** verbundenen Änderung der Ernährungsgewohnheiten“ suggerieren fälschlich, es gebe möglicherweise keinen Unterschied in den Anforderungen an die Lebensgewohnheiten beim Einsatz von Humaninsulin gegenüber Analoginsulin. Es existieren aber eindeutige Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik, die gerade eine flexiblere Abstimmung auf die Bedürfnisse der Patienten ermöglichen. Hier sollte das IQWiG eine Klärstellung vornehmen. Es gehört zum Lehrbuchwissen, dass bei Therapie mit Humaninsulin ein SEA empfohlen wird, insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen<sup>4,5</sup>. Bei Insulinaspart dagegen kann auch bei Kindern und Jugendlichen eine Injektion direkt zur Mahlzeit oder sogar postprandial erfolgen<sup>6,7,8</sup>.

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Insulinaspart gegenüber Humaninsulin auch bei Kindern und Jugendlichen<sup>6,9</sup> ist pathophysiologisch einfach nachzuvollziehen, dass eine Anwendung von Humaninsulin ohne Spritz-Ess-Abstand zu erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten führen kann. Postprandiale Blutzuckererhöhungen bergen jedoch ein Risiko für Folgekomplikationen und müssen zum Beispiel mit schnell und kurz wirksamen Insulinanaloga wie Insulinaspart behandelt werden<sup>10</sup>. Da gerade bei Kindern vielfach kaum planbar ist, welche Nahrungsmenge nach Ablauf des SEA tatsächlich aufgenommen werden wird, spielt es eine große Rolle, ob die Injektion der Insulindosis eine halbe Stunde vor der Mahlzeit vorgenommen werden muss, oder ob unmittelbar vor oder sogar während der Mahlzeit eine der tatsächlichen Nahrungsmenge angepasste Dosis verabreicht werden kann.

Im Übrigen liegen auch keine Langzeitdaten der Humaninsulintherapie vor, so dass sich die Frage stellt, ob es überhaupt eine validierte Standardtherapie gibt. Vielmehr scheint hier die Situation vorzuliegen, dass es einfach zwei Substanzen gibt, die nacheinander eingeführt worden sind, so dass notwendiger Weise die Humaninsuline einen hohen Marktanteil haben.

## **2.2.** Seite 2, Punkt 2, Ziele der Untersuchung

### **Kurzwirksame Insulinanaloga und kurzwirksames Humaninsulin haben bei Kindern und Jugendlichen unterschiedliche Einsatzbereiche**

Die Fragestellung suggeriert, dass Humaninsulin und kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen einen vergleichbaren Einsatzbereich haben. Diese Darstellung reflektiert aber häufig nicht die Therapiewirklichkeit.

Gerade bei Kindern und Jugendlichen mit z.B. unregelmäßiger Aktivität, zu weiten Teilen schlecht kontrollierbarer Nahrungsaufnahme, wechselnden Tagesabläufen oder relevanten hormonellen Umstellungen steht eine höchst individualisierte Ausgestaltung der Therapie im Mittelpunkt. Das Ziel ist, im Alltag trotz schwieriger Umstände immer wieder eine gute Stoffwechseleinstellung herbeizuführen, um das Risiko für Folgekomplikationen zu vermindern. Dazu bedarf es in der Regel eines situativ differenzierten Einsatzes verschiedener Insuline. Als Beispiel sei hier nur die Abdeckung der Frühstücks sowie des Pausenbrotts in der Schule mit einem länger wirksamen Humaninsulin genannt, das mit einem Spritz-Ess-Abstand gespritzt wird, während die Injektion für das bei Heimkehr bereits fertig auf dem Tisch stehende Essen mit einem schnell wirksamen Analogon durchgeführt werden muss, um postprandiale Blutzuckerspitzen zu vermeiden. Häufig gibt es daher ein natürliches Nebeneinander von Humaninsulinen und kurzwirksamen Analogon, die je nach Bedarf gezielt aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkprofile eingesetzt werden. Nur so kann es gelingen, die Therapie der Lebenssitua-

tion der Patienten anzupassen und damit die Entwicklung von chronisch kranken Kindern in Ihrem Umfeld so wenig wie möglich zu beeinträchtigen.

Zudem geht der Untersuchungsanspruch, den Erfolg einer langfristigen Behandlung zu messen, an der Wirklichkeit vorbei, weil diese Studien an Kindern und Jugendlichen engen Kriterien unterliegen. Insbesondere die patientenrelevanten Therapieziele sollten insofern neu definiert werden. Auch eine separate Analyse der Pumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen könnte mit in die Analyse aufgenommen werden.

Wie bereits dargestellt könnte diese Überarbeitung der Fragestellung im Hinblick auf den Patientennutzen am Besten gemeinsam mit Vertretern der Fachgesellschaft, der Patienten etc. erfolgen.

### 2.3. Seite 4, Punkt 4.1.1 Population und 4.1.4. Studientypen

#### **Medizinisch nicht notwendige Studien an Kindern und Jugendlichen dürfen nicht durchgeführt werden und sollten daher auch nicht im Berichtsplan gefordert werden**

Das kurzwirksame Insulinanalogon Insulinaspart wurde für die Anwendung bei Kindern zugelassen. Für dieses Zulassungsverfahren wurden die dafür notwendigen Studien an Kindern durchgeführt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels an Kindern nachzuweisen. Diese Studien waren gemäß der Vorgaben von ausreichendem, aber geringem Umfang und teilweise auf pharmakokinetische Untersuchungen beschränkt, wie es für Studien an Kindern vorgesehen wird (*„In designing studies, every attempt should be made to minimize the number of participants and of procedures, consistent with good study design.“*<sup>11</sup>; *„The size of the trial conducted in children should be as small as possible but large enough to demonstrate the appropriate efficacy with sufficient statistical power. In conjunction with the analysis of risks and benefit, trials involving fewer children should be weighed against trials involving more children but using less invasive procedures.“*<sup>12</sup>). Der Einsatz im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie, d. h. durch den Zufall gesteuert, würde diesen Vorgaben nicht gerecht.

Mit der Zulassung steht das Arzneimittel für die Versorgung von Kindern zur Verfügung und sein Einsatz sollte unter Berücksichtigung der individuellen Therapie-situation des Patienten erfolgen.

Die Durchführung klinischer Studien an Kindern wird unter anderem im Rahmen der EG-Verordnung Nr. 1901/2006 zur Entwicklung von Humanarzneimitteln für pädiatrische Bevölkerungsgruppen geregelt<sup>13</sup>. Bereits im Vorwort dieser Verordnung wird verdeutlicht, dass die Entwicklung von Arzneimitteln erfolgen soll, ohne pädiatrische Bevölkerungsgruppen unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen.

Beim für die Bewertung der Notwendigkeit des Spritz-Ess-Abstandes relevanten Parameter, den postprandialen Blutzuckerwerten, handelt es sich nicht um einen Parameter, dessen grundsätzliche Andersartigkeit im kindlichen Metabolismus Veranlassung gibt, klinische Studien an Kindern durchzuführen. Daher müssen zur Bewertung der Bedeutung postprandialer Blutzuckerwerte die an Erwachsenen durchgeführten Studien herangezogen werden. Dies steht im Einklang mit den Vorgaben zur Durchführung klinischer Studien an Kindern, die fordern, Studien an pädiatrischen Patienten nur im für die Bewertung der Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit eines Arzneimittels notwendigen Umfang vorzunehmen und falls möglich auf pharmakokinetische Studien zu begrenzen.

Es ist offen, ob eine Genehmigung solcher Studien durch die jeweils zuständige Ethikkommission überhaupt erfolgen würde. In jedem Fall wäre die Gewinnung von Teilnehmern für diese Studien schwierig, denn die Eltern der an solchen Studien teilnehmenden Kinder müssten darüber informiert werden, dass mehrere Therapieoptionen zur Verfügung stehen und für ihr Kind im Rahmen der Studie nicht die individuell am Besten geeignete, sondern die zufällig zugewiesene Therapieoption gewählt wird, ohne dass diesem Nachteil ein entsprechender Vorteil (z.B. Einsatz eines bislang nicht zugelassenen Arzneimittels für nicht behandelbare Erkrankungen) entgegensteht.

#### **2.4. Seite 4, Punkt 4.1.3 Zielgrößen**

##### **Die Auswahl der Zielgrößen berücksichtigt nicht die besondere Situation von Kindern und Jugendlichen**

Die Zielgrößen des Berichtsplans müssen angepasst werden. Aufgrund der Patientenpopulation sollten die Zielgrößen Erblindung, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit, Amputation und Mortalität von vornherein ausgeschlossen werden. Diese Parameter treffen auf diese Population nicht zu und werden bereits über die Wirksamkeit im Rahmen der Zulassung abgebildet. Zudem sollte der HbA1c-Wert auch dann einbezogen werden können, wenn bereits die Rate leichter oder nächtlicher Hypoglykämien berichtet wird. Auch die leichten Hypoglykämien stellen einen maßgeblichen und bedeutsamen Indikator bei der Insulintherapie dar. Gerade Kinderstudien werden nicht so aufgebaut werden, dass das Risiko von schweren Hypoglykämien eintreten könnte, um die Patienten nicht zu gefährden.

Es stellt sich vielmehr die Frage, ob nicht Kinder und Jugendliche eine Patientengruppe gemäß 4.5.4 darstellt, die allein aufgrund des Alters Schwierigkeiten mit der Wahrnehmung und Kommunikation von Hypoglykämien haben könnte. Dies sollte auf jeden Fall seinen Niederschlag bei der Formulierung des Berichtsplanes finden.

Auf der Basis der BMG Beanstandung sollte das IQWiG seine Methode darauf ausrichten, wie aus den bekannten, vorliegenden Informationen eine Operationalisierung der Lebensqualität bzw. der Therapiezufriedenheit dargestellt werden kann, da dies die eigentlich interessante Fragestellung ist. Möglicherweise könnte man dies recht einfach mit einer Befragung der Eltern klären. Eine Beschränkung der Analyse auf RCTs mit einer Laufzeit von mehr als 24 Wochen erscheint der Fragestellung nicht angemessen.

Unterschiede für den Patienten ergeben sich in der Anwendung des Arzneimittels im Alltag und in der Ausrichtung des Lebensstils auf die Therapie. Daher sind Häufigkeiten von Folgekomplikationen keine geeigneten Parameter, um patientenrelevante Unterschiede zwischen Human- und Analoginsulinen in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zu identifizieren. Der wichtige Zielparame-ter „postprandialer Blutzucker“ als selbst in Kurzzeitstudien gut zu erfassendes Unterscheidungskriterium zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga fehlt gänzlich und müsste als zu therapierender Risikofaktor in die Liste der Zielgrößen aufgenommen werden<sup>10</sup>.

Entscheidendes Kriterium für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen muss die Vereinbarkeit der Therapie mit dem Lebensstil sein, die sich in Fragebögen zur Therapiezufriedenheit aber oft nur teilweise abbilden lässt. Die Verwendung dieser Fragebögen in Zulassungsstudien war zum Zeitpunkt der Zulassung von Insu-

linaspart für die Anwendung bei Kindern nicht allgemein üblich. Standardisierte Fragebögen zur Therapiezufriedenheit/Lebensqualität sind in der Regel nicht auf Kinder und die besondere Situation, dass ja die Eltern wichtige Teile der Therapie übernehmen, ausgerichtet und validiert. Weitere randomisierte Studien zur Anwendung bei Kindern verbieten sich aus den bereits genannten Gründen, da eine medizinische Notwendigkeit hierfür nicht besteht.

Es wäre jedoch ohne zusätzliche Belastungen für die pädiatrischen Patienten möglich, Fragen zur Therapiezufriedenheit im Rahmen nicht interventioneller Studien zu erheben, in welchen die Auswahl der angewendeten Therapie sich allein an den Bedürfnissen des Patienten orientiert oder retrospektive Befragungen an bereits eingestellten pädiatrischen Patienten und ihren Eltern vorzunehmen. Dies wird auch von der EMEA gestützt. [Quelle EMEA Note for Guidance..., S.8 2.4.4 Postmarketing information.)

## **2.5. Seite 5, Punkt 4.1.5 Behandlungsdauer**

### **Langzeit-Studien an Kindern und Jugendlichen sollten nicht gefordert werden**

Bei den ausgewählten Zielgrößen wie Erblindung, Amputationen, Niereninsuffizienz, Mortalität bzw. cardio- oder cerebrovaskuläre Morbidität wären allerdings Studien mit Laufzeiten über mehrere Jahre bzw. Jahrzehnte notwendig, um überhaupt ein relevantes Auftreten derartiger Ereignisse erwarten zu können. Da nach Punkt 4.1.1 die Population auf ein Höchstalter von 18 Jahren beschränkt ist, würde eine mehrjährig angelegte Studie zudem bei Einschluss sehr junge Kinder als Studienteilnehmer erfordern. Patienten, die einen Typ 1 Diabetes später entwickeln, könnten gar nicht eingeschlossen werden. Die Frage der Mortalität und auch der schweren mikro- und makrovaskulären Erkrankungen erübrigt sich aber auch aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit der Präparate in Verbindung mit der Zielsetzung einer normnahen Blutzuckereinstellung im Rahmen von klinischen Studien.

Die Forderung nach mehrjährigen Studien zum Vergleich von Insulintherapien ist aber bei Kindern und Jugendlichen nicht nur aufgrund verschiedener altersbedingter Störfaktoren schwierig, sondern zwänge die Patienten über entscheidende Entwicklungsphasen hinweg zu einer Lebensführung, die von den Bedingungen eines Studienprotokolls diktiert würde, was aus ethischen Gründen bedenklich wäre.

Nach den Vorgaben der EMEA sollte jeder Versuch gemacht werden, die Zahl von Studienpatienten und der nötigen Prozeduren zu vermindern, um Risiken zu minimieren [Quelle: EMEA Note for Guidance..., S.12, 2.6.4 Minimizing risk] <sup>11</sup> zumal das pharmakodynamische Profil von Insulinaspart dem bei Erwachsenen festgestellten gleichartig ist <sup>6</sup>.

Zusammenfassend stellt sich die Frage, warum gerade bei einer Patientengruppe, deren optimale Blutzuckereinstellung ohnehin nur schwer erreicht werden kann<sup>14</sup>, nämlich Kindern und Jugendlichen, nicht alle Therapieoptionen genutzt werden sollen, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle zu erreichen.

---

<sup>1</sup> Stellungnahme der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH zur Änderung der AMR in Bezug auf die Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinanaloga bei der Behandlung des Diabetes Typ 1, August 2007

---

<sup>2</sup> Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) des IQWiG über kurzwirksame Insulinanaloga in der Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus, Bundesverband Deutscher Diabetologen e.V., vom 03.10.2006

<sup>3</sup> Schreiben des BMG an den Gemeinsamen Bundesausschuss vom 8. Mai 2008

<sup>4</sup> Hürter P, Danne T. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6. Auflage 2005, Springer Medizin Verlag Heidelberg. Seite 336

<sup>5</sup> Fachinformation Actrapid, Stand September 2007

<sup>6</sup> Fachinformation NovoRapid, Stand August 2007

<sup>7</sup> Danne et al. A Comparison of Postprandial and Preprandial Administration of Insulin Aspart in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes *Diabetes Care* 2003;26:2359–2364

<sup>8</sup> Danne et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal–bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007;8:278–285

<sup>9</sup> Mortensen et al. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* (2000) 159: 483±488

<sup>10</sup> Leitlinie für die Postprandiale Glukoseeinstellung, IDF 2007

<sup>11</sup> NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION (CPMP/ICH/2711/99)

<sup>12</sup> ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION, Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

<sup>13</sup> Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006

<sup>14</sup> Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2008, Deutsche Diabetes-Union, ISSN 1614-824X, Seite 119

## **A 1.5 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

### **Autoren:**

Paar, Dieter W., PD Dr. med.

Frick, Markus, Dr.

Knollmeyer, Johannes, Dr.

### **Adresse:**

PD Dr. med. W. Dieter Paar

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Potsdamer Straße 8

10785 Berlin

## **Einleitung**

Am 22.09.2008 hat das IQWiG dazu aufgefordert, zu dem Berichtsplan (vorläufige Version) A08-01 Stellungnahmen abzugeben.

Wir legen im Folgenden dar, dass die inhaltlichen Vorgaben den besonderen Erfordernissen der Diabetesbehandlung von Kindern und Jugendlichen noch nicht entsprechen. Das Bundesministerium für Gesundheit hatte mit Schreiben vom 8. Mai 2008 zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erstattung kurzwirksamer Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus darauf hingewiesen, dass arzneimittelspezifische Vorteile grundsätzlich der Eigenverantwortung der Versicherten zuzuordnen sind, für die Insulinbehandlung bei Minderjährigen jedoch andere Beurteilungsmaßstäbe anzulegen seien. Diese Maßgabe des BMG ist bei der zusätzlichen Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden. Der vorläufige Berichtsplan A08-01 entspricht dieser Anforderung (noch) nicht.(1;2)

Die Beurteilung der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit oder den tatsächlichen therapeutischen Nutzen nach §92 Abs.1 SGB V erfordert eine spezielle Arbeitsmethodik für das spezielle Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen. Diese Ausrichtung ist in der vorläufigen Berichtsplanung nicht erkennbar. Für die vorbereitenden Arbeiten des IQWiG wurde ein zu knapp bemessener Zeitrahmen gesetzt. Die Auftragsvergabe des G-BA erfolgte am 17. Juli 2008 und bereits am 15. September 2008 wurde der vorläufige Berichtsplan an das Kuratorium übergeben. Bei der Komplexität der Bearbeitung dieser hochspeziellen Fragestellung sind Unzulänglichkeiten durch den Zeitdruck bereits programmiert. Es wäre ein Missbrauch eines Anhörungsverfahrens, wenn Institutsarbeit wie z.B. Literaturrecherchen auf die Anhörungsberechtigten und das Anhörungsverfahren verlagert wird.

### **1. Der Berichtsplan (vorläufige Version) stellt eine unzulässige Beschränkung auf die Zielgrößen der adulten Typ 1 Diabetiker dar**

Das IQWiG stützt sich bei der vorläufigen Berichtsplanung ausschließlich auf Literatur, die sich mit Diabetes mellitus bei Erwachsenen (1, 2, 5), biostatistischen Fragen (7, 8, 9) oder Fragen der Studienqualität z.T. von anderen, vornehmlich neurologischen Krankheitsbildern befasst (4,6). Es wurden die Zielgrößen für die erwachsenen Diabetiker unverändert in den vorläufigen Berichtsplan übertragen. Damit wird den international anerkannten Besonderheiten der pädiatrischen Diabetologie nicht Rechnung getragen. Ferner werden die im Rahmen der mündlichen Anhörung des G-BA am 13. September 2007 vorgetragenen Argumente der Besonderheiten pädiatrischer Diabetologie offenbar weder für die Konkretisierung des Auftrages noch für die Formulierung des Berichtsplans umgesetzt. Auch die Vorgaben zur Studiendauer sind einfach aus den bereits publizierten Berichtsplänen zum Typ 1 Diabetes übernommen worden. Vorhandene spezifische Literatur für die Besonderheiten klinischer Studien einer pädiatrischen Population (ICH E 11) wurden nicht einbezogen(3). Aus der unzureichenden methodischen Vorarbeit entstehen eine Reihe fehlerhafter Vorgaben.

#### **1.1 Die Studiendauer wurde nicht an die besondere Fragestellung angepasst**

Der Berichtplan bezieht sich hinsichtlich der Mindeststudiendauer nur auf die Anforderungen der allgemeinen „note for guidance on clinical evaluation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus“ der EMEA (4), ohne die Anforderungen der für Kinder spezifischen guideline ICH E 11 („Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population“) zu berücksichtigen. Letztere definiert als spezifische Anforderung für Studien bei Kindern: „In designing studies, every attempt should be made to minimize the number of participants and of procedures, consistent with good study design.“ (3)Die Anwendung dieser



Regel in Bezug auf die Zielgröße Unterzuckerungen begründet eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen. Die Vorgabe des IQWiG eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen, bei Cross over je Periode anzulegen entspricht diesem internationalen Standard keineswegs und ist auch nicht nachvollziehbar begründet worden.

## **2. Der Berichtsplan verstößt gegen die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin**

### **2.1. Fehlende Berücksichtigung von Arbeiten des höchsten Evidenzgrades und fehlende Berücksichtigung der „best available evidence“**

Die Vorgaben des Gesetzgebers für die Nutzenbewertungen des IQWiG wurden mit dem GKV-WSG konkretisiert und sind mit dem zur Anhörung gestellten vorläufigen Berichtsplan nicht umgesetzt worden. An dieser Stelle trägt auch die Behauptung des IQWiG nicht, dass evidenzbasierte Medizin patientenindividuelle Fragen adressiere, das IQWiG jedoch Aussagen auf der Ebene der Bevölkerung erarbeiten soll(1). Im Gegensatz zur bisherigen Vorgehensweise des IQWiG fordert die evidenzbasierte Medizin die Verwendung der jeweils besten verfügbaren Evidenz. Dies bedeutet, dass beim Fehlen von Resultaten aus randomisierten Studien oder deren Metaanalysen für eine Fragestellung die Evidenz aus Untersuchungen niedrigeren Evidenzlevels herangezogen werden muss. Dies ist ein allgemeines Prinzip der EbM und gilt entgegen den Vorbringungen des IQWiG nicht nur im Falle dramatischer Effekte i.S. einer Ic-Evidenz der Oxford-Klassifikation(5). Wir möchten an dieser Stelle an unseren Briefwechsel zu diesem Thema erinnern(6;7) und an das von Ihnen zu diesem Punkt angeführte BMJ-Editorial von Sackett et al. erinnern, das unmissverständlich konstatiert, dass die beste verfügbare Evidenz („best available evidence“) verwendet werden muss und dass bei fehlender Evidenz einer höheren Evidenzstufe, Ergebnisse niedriger Evidenzklassen obligat verwendet werden müssen(8). Die Darstellung des IQWiG, dass dieser Standard der EbM nur für Ärzte bei der patientenindividuellen Entscheidung gelte, nicht jedoch für Bewertungen bzw. Entscheidungen auf der Systemebene (1)ist nicht nachvollziehbar, da die Grundregel der Verwendung der besten verfügbaren Evidenz in beiden Konstellationen umsetzbar ist und eine Abweichung von diesem Prinzip auf der Systemebene mit darauf basierten verpflichtenden Beschlüssen sogar die Befolgung dieses Grundsatzes der EbM auf der Arzt-Patienten-Ebene unmöglich macht. Ableitbar für die Systemebene hingegen ist lediglich, dass HTA-Agenturen wie das IQWiG sich nur mit der besten verfügbaren externen Evidenz befassen, wohingegen im Arzt-Patienten-Kontakt zusätzlich die interne Evidenz des Arztes und die Präferenz des Patienten die Entscheidung determinieren (8).

Die entsprechenden Sätze des Editorials lauten:

*„Evidence based medicine is not restricted to randomised trials and meta-analyses. It involves tracking down the best external evidence with which to answer our clinical questions.“*

und

*„However, some questions about therapy do not require randomised trials (successful interventions for otherwise fatal conditions) or cannot wait for trials to be conducted. And if no randomised trial has been carried out for our patients' predicament, we must follow the trail to the next best external evidence and work from there.“*

Dasselbe Zitat wurde auch bei der Fachtagung des BMG zur Kostennutzenbewertung(9) vom Leiter der Themengruppe, Dr. Antes, als Definition der Evidenzbasierten Medizin genutzt und auch er hat klar festgestellt, dass es zwar eine fehlerhafte Übersetzung ins Deutsche gäbe, die fälschlicherweise von der „bestmöglichen“ Evidenz spräche, dass aber die Evidenzbasierte Medizin tatsächlich eindeutig die Verwendung der besten verfügbaren Evidenz fordere(10).

Um diesem Standardvorgehen der EbM gerecht zu werden, darf die Suchstrategie nicht auf RCTs beschränkt bleiben. Sie muss, sofern eine Fragestellung nicht durch Daten aus

randomisierten Studien beantwortet werden kann, Daten aus Studienformen niedrigeren Evidenzlevels berücksichtigen. Eine solche Suchstrategie ist vorab im Berichtsplan zu definieren.

Auch von internationalen Experten wird in einer aktuellen Publikation hervorgehoben "In principle, HTA explores all elements of value of a technology, not just those that can be demonstrated in randomized clinical trials (RCTs). (11) In der gleichen Veröffentlichung wird als Principle 6 beschrieben: "HTA's require use of data from experimental, quasi experimental, observational, and qualitative studies, integration of both endpoint and validated surrogate data, and assessment of the incremental impact of and trade-offs among multiple clinical, economic and social outcomes in clinically relevant populations"

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

Ein zusätzlicher Grund für die Verwendung auch anderer als ausschließlich in RCTs gewonnener Daten liegt in der grundsätzlich limitierten Aussagekraft solcher Daten für die Versorgungsrealität. Dieses Schisma war schon den Begründern des Konzeptes der evidenzbasierten Medizin gegenwärtig(12),

- "Between measurements based on RCTs and benefit in the community there is a gulf which has been much under-estimated"(13)  
A.L.Cochrane, 1971
- "At its best a trial shows what can be accomplished with a medicine under careful observation and certain restricted conditions. The same results will not invariably or necessarily be observed when the medicine passes into general use."  
Austin Bradford Hill, 1984

Ursache dieser grundsätzlich geringeren „externen Validität“(12) (Synonyma des deutschen wissenschaftlichen Sprachgebrauches: „Anwendbarkeit“, „Übertragbarkeit“ und „Generalisierbarkeit“) von RCTs ist ihr artifizierlicher Aufbau, der gerade darauf optimiert ist, alle Faktoren jenseits des Einflusses der Prüfgröße auszublenden. Die wissenschaftliche Terminologie trägt dieser Limitierung Rechnung, indem sie zwischen „efficacy“ (Wirksamkeit unter Ideal- oder Studienbedingungen) und effectiveness (Wirksamkeit unter real-world-Bedingungen) unterscheidet(13;14).

Es ist ein grundsätzliches methodisches Problem, dass RCTs eine hohe interne Validität durch eine im Vergleich zu anderen Studienformen geringere externe Validität, d.h. eingeschränkte Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf die Versorgungsrealität erkaufen. Dies wurde anlässlich eines vom G-BA und IQWiG organisierten Symposiums(15) am 27.04.2007 von Prof. Schwartz nochmals klar herausgearbeitet und in einer anschaulichen Graphik verdeutlicht.

Als Folge dieser immanenten Limitierung der Aussagekraft randomisierter Studien wird in der Literatur die komplementäre Berücksichtigung nichtrandomisierter Studien, d.h. zusätzliche Berücksichtigung selbst beim Vorliegen von Ergebnissen randomisierter Studien gefordert(16;17).

Juristisch muss eine den sozialrechtlichen Vorgaben entsprechende Nutzenbewertung notwendigerweise auf die Wirksamkeit einer Intervention in der Versorgungsrealität d.h. die Effectiveness fokussieren(18). Der vorliegende Berichtsplan verstößt gegen diese Vorgabe, da er durch das obligate Einschlusskriterium der RCTs die ausschließliche Berücksichtigung der Wirksamkeit unter RCT-Studienbedingungen (Efficacy) programmiert. Das IQWiG versucht hier, die Efficacy als Surrogat der Effectiveness zu verwenden, allerdings ohne dieses Surrogat zu validieren. In diesem Zusammenhang wurde von Mitarbeitern des IQWiG wiederholt vorgebracht, der so entstehende Fehler sei zu tolerieren, da die Effectiveness immer kleiner oder maximal gleich groß der Efficacy sei(9). Diese Grundannahme wurde allerdings bereits 1999 durch einen systematischen Vergleich empirisch durch Falsifikation widerlegt und ist somit nichtig(17;19).

Der hier skizzierte durch den vorliegenden Berichtsplan programmierte Verstoß gegen den gesetzlichen Auftrag zur sozialrechtlichen Nutzenbewertung kann nur durch Berücksichtigung auch solcher Daten behoben werden, die in anderen Studienformen als RCT gewonnen wurden. Insbesondere sind hier auch die Ergebnisse der Versorgungsforschung zu berücksichtigen. Durch die geringen Fallzahlen von Diabetes mellitus Typ I im Kinder- und Jugendalter gewinnt dieses Defizit noch an Brisanz.

### **3. Inhaltlich-medizinische Kritikpunkte zu dem vorläufigen Berichtsplan**

#### **3.1 Zielgrößen**

Die Zielgrößen sind für das jeweilige Gebiet eigenständig zu entwickeln und auch mit Literatur zu belegen. Über Befragungen von Betroffenen und auch von den betreuenden Personen sind Informationen über für die Therapie relevante Zielgrößen systematisch zu eruiieren. Es ist fehlerhaft, einen Berichtsplan ohne die systematische Analyse der Literatur abzufassen.

#### **3.1.2 Eine hinreichende Evidenzbasis und Transparenz über die Gründe für die Auswahl der Zielgrößen ist nicht gegeben.**

Für die Beurteilung der Efficacy gibt das CPMP u.a. vor: „Where efficacy studies are needed, it may be necessary to develop, validate, and employ different endpoints for specific age and developmental subgroups.“ (3) Hätte das IQWiG diesen internationalen Standard beachtet, dann wäre für die Erstellung des Berichtsplans zunächst eine systematische Suche nach spezifischer Literatur zwingend notwendig gewesen. Diese Vorarbeit ist offenkundig unterblieben. Nur auf der Basis der internationalen Standards hätten die Zielkriterien für die Fragestellung valide entwickelt werden können.

#### **3.2 Studiendauer**

Zudem ist es erforderlich, akzeptierte Beurteilungsstandards über das gesamte Projekt gleichmäßig anzuwenden. Es ist nicht zulässig, für die Begründung der Studiendauer die „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes“ (4) anzulegen und die Mindest-Behandlungsdauer von 24 Wochen je Behandlungsarm für Cross-over-Studien überhaupt nicht zu belegen. Diese Forderung stimmt zudem nicht mit allen relevanten Kriterien der EMEA überein. Nach dieser Richtlinie wird für „Therapeutic Explanatory Studies“, also für Cross-over-Studien eine Behandlungsdauer von größer als 4 Wochen pro Behandlungsarm und für Parallelgruppen-Studien eine Dauer „up to 3 months“ empfohlen. Für „Therapeutic Confirmatory Studies“, um die es hier im Wesentlichen geht, wird eine Behandlungsdauer von „usually up to 6 months duration“ empfohlen. Die EMEA und auch die FDA legen die Mindeststudiendauer je nach Zielparame-ter unterschiedlich fest Die EMEA akzeptiert in ihrer „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus“ Kurzzeitstudien von 8 bis 12 Wochen Dauer für die Bewertung der Wirkung auf den Blutzucker-Verlauf. Dieser wird als unabhängiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen eingestuft. Für Studien mit Cross-over-Design werden mindestens 4 Wochen sowie 3 Monate im Parallelgruppen-Design für angemessen gehalten.

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

Design und 2x24 Wochen im Cross-over Design ist vom IQWiG unzureichend begründet und wissenschaftlich nicht gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin belegt worden.

Eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen im Parallelgruppen-Design und 2x 4 Wochen im Cross-over-Design ist vor diesem Hintergrund ein angemessenes Einschlusskriterium.

### **3.3 Die Vorgaben des IQWiG bergen Risiken systematischer Verzerrungen in der Auswahl der Studien und somit auch der Ergebnisdarstellung**

Das IQWiG bemüht sich einerseits intensiv darum, Potenziale für systematische Verzerrungen zu beschreiben und zu kategorisieren. Die Vorgaben zur Population bergen durch die uneinheitliche Altersvorgabe für die Insulinaloga (Insulin Glulisin mindestens 6 Jahre, andere ohne Mindestalter) für die einzuschließenden Studien ein Verzerrungspotenzial. Auch das Höchstalter von 18 Jahren sollte auf den Einschlusszeitpunkt näher spezifiziert werden.

Eine adäquate Berücksichtigung der per protocol Population ist im Zusammenhang mit Non-inferiority-Fragestellungen erforderlich.

### **3.4 Die Vorgaben zu den Anteilen fehlender Werte wurden vom IQWiG willkürlich festgelegt**

Eine Beschränkung der Ergebnisdarstellung auf Studien mit einem Anteil fehlender Werte von höchstens 30 Prozent für alle Endpunkte ist restriktiv und willkürlich, was auch der Berichtsplan freimütig konstatiert. Bei bestimmten Endpunkten (z.B. QoL) kann es z.B. in multinationalen Studien aufgrund fehlender Validierung der Fragebögen in allen Landessprachen keine Daten geben. Ebenfalls kann eine lange Studiendauer zu einer höheren Rate fehlender Angaben beitragen. Es ist nicht sachgerecht, Ergebnisse dieser Studien dann vollständig auszublenden.

### **3.5 Das Vorgehen bei IQWiG eigenen Meta-Analytischen Bewertungen bedarf der Ergänzung**

Die generelle Verwendung von Modellen mit zufälligen Effekten ist restriktiv und zu konservativ. Die Ausnahmefälle sind im Berichtsplan a priori festzulegen. Nur eine frühe und präzise Festlegung des zu verwendenden Modells vermeidet willkürliche oder gar ergebnisgesteuerte Arbeitsweisen. Modelle mit festen Effekten sollten immer dann angewendet werden, wenn Studienergebnisse keine bedeutsame Heterogenität aufweisen. Fehlenden Informationen der für eine Meta-Analyse erforderlichen Schätzer sollten zunächst beim Studienverantwortlichen bzw. beim Pharmazeutischen Hersteller erfragt werden bevor das IQWiG eigenständig auf Schätzungen basierende Masse für Lage und Streuung für die Berechnungen verwendet. Dass das IQWiG neuerdings und abweichend von der bisherigen Praxis die nominale Signifikanzschwelle bei Interaktionstesten von 0,05 – 0,1 auf 0,2 erhöht, widerspricht der wissenschaftlichen Konvention und erhöht das Risiko, bei der Subgruppenanalyse einem Zufallsfehler aufzusitzen (20).

### **3.6 Sensitivitätsanalysen**

Geplante Sensitivitätsanalysen bedürfen der näheren Spezifikation im Rahmen der Berichtsplanung.

### **3.7 Effektmodifikatoren**

Entgegen dem bisher gängigen Vorgehen von Berichtsplänen befasst der Berichtsplan sich unter 4.4.5 sprachlich nicht primär mit Subgruppenanalysen, sondern mit „Effektmodifikatoren“, obwohl inhaltlich dasselbe gemeint zu sein scheint. Im aktuellen Methodenpapier Version 3 werden diese hingegen nur an einer Stelle (unter 6.2.4 Interpretation von Subgruppenanalysen) und eher beiläufig erwähnt, wohingegen zu Subgruppenanalysen in einem eigenen Kapitel inhaltliche Aussagen gemacht werden: „Subgruppenanalysen werden in der Literatur sehr kritisch diskutiert. ...Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten bei Vorliegen einer der drei oben angesprochenen Aspekte [Einfügung Sanofi-Aventis: post-hoc Charakter, Multiplizität, Unterpowerung] unter starkem Vorbehalt in die Bewertung einfließen

und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren“. Die Berücksichtigung der biometrischen Regeln der Subgruppenanalytik sollte klar dargelegt werden; die geplanten Subgruppenanalysen sind entsprechend zahlenmäßig stark zu begrenzen und im Berichtsplan explizit zu nennen. Der Berichtsplan fokussiert semantisch auf Effektmotifikatoren statt auf Subgruppenanalysen. Da es für Subgruppenanalysen strenge methodische Standards gibt und auch das IQWiG-eigene Methodenpapier Version 3 für Subgruppenanalysen, nicht aber für „Effektmotifikatoren“ einige Vorgaben macht, sollte hier wie bisher der Begriff „Subgruppe“ bzw. „Subgruppenanalyse“ Verwendung finden(20). Die nicht abschließende Prädefinition von Subgruppenanalysen („sollten aus den verfügbaren Informationen Hinweise auf weitere mögliche Effektmotifikatoren vorliegen, werden diese ebenfalls betrachtet“) widerspricht den Standards der Subgruppenanalytik (12) und ist durch eine limitierte Anzahl vollständig prädefinierter Subgruppenanalysen zu ersetzen, die Signifikanzgrenzen sind entsprechend zu adjustieren. Das Vorhaben, neben den schon nicht abschließend prädefinierten Subgruppenanalysen auch noch „Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten...bezüglich der Effektmotifikatoren“ zu bewerten verschärft dieses methodologische Dilemma noch; Während der dadurch erhöhte Alpha-Fehler durch Adjustierung kontrolliert werden kann und muss, bleibt der gleichzeitig maximierte Beta-Fehler völlig unkontrolliert. Als Folge sind völlig in die Irre führende Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu erwarten.

### **3.8 Ergänzende Darstellungen von Kurzzeitstudien**

Die Darstellung der Ergebnisse der Studien mit einer Dauer von mindestens 12 Wochen ist ein Schritt in die richtige Richtung. Es entspricht jedoch nicht den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin, Ergebnisse aus Kurzzeitstudien aus der Nutzenbewertung auszugrenzen. Das Einschlusskriterium zur Studiendauer ist auf 12 Wochen festzulegen und die Ergebnisse der Studien sind vollständig darzustellen und bei der Nutzenbewertung vollständig zu würdigen.

### **Fazit**

Wesentliche Vorgaben zu Einschlusskriterien, Zielgrößen, Studiendauer und auch hinsichtlich der anzuwendenden Methoden wurden für die Besonderheiten der pädiatrischen Diabetologie unzureichend ausgestaltet. Im Vorfeld der Berichtsplanung hätten eine systematische Literatursuche sowie ein Scoping-Workshop durchgeführt werden sollen. Vergleiche hierzu Principle 1: The Goal and Scope of the HTA Should Be Explicit and Relevant to Its Use.“ (11) Es entsteht der Eindruck, dass der Terminkalender eine höhere Priorität als die Qualität erhalten hat. Der aus der Kommentierung des BMG zum Beschluss des G-BA abzuleitende, den Spezifika des kindlichen Diabetes mellitus Typ 1 gerecht werdende Bewertung durchzuführen(2), wird durch den Berichtsplan in der vorliegenden Form keineswegs erfüllt, da er sich in allen wesentlichen Punkten nicht vom ursprünglichen allgemeinen Berichtsplan zu kurzwirksamen Insulinaloga bei Typ-I-Diabetes unterscheidet .

Priv.-Doz. Dr. med. W. Dieter Paar      Dr. med. Markus Frick      Dr. med. J. Knollmeyer

**Stellungnahme sanofi aventis zum Berichtsplan (vorläufige Version) A08-01 „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1“, Version 0.1 vom 15.09.2008**

Reference List

- (1) Koch K, Lange S, Sawicki P T. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Der evidenzbasierten Medizin verpflichtet. Deutsches Ärzteblatt 2008 September 26;105(39):16-9.
- (2) Knieps F. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. Februar über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10. Bundesministerium für Gesundheit 2008 May 8;
- (3) CPMP. ICH E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. EMEA 2001 January; Available from: URL: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>
- (4) EMEA. Note for guidance on clinical evaluation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. EMEA 2002 May 30;
- (5) Bob Phillips, et al. CEBM: Levels of evidence (May 2001). Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford 2001 May;1-2.
- (6) Meier H W. Verschiedene Briefwechsel zwischen Sanofi-Aventis und IQWiG. Sawicki P T, editor. 2007.  
Ref Type: Personal Communication
- (7) Sawicki PT. Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga. Meier HW, editor. 2007.  
Ref Type: Personal Communication
- (8) David L Sackett WMCRJAMGRBHaWSR. Evidence based medicine: What it is and what it is'nt. BMJ 1996; 312:71-2.
- (9) Sawicki P T. Thesen des IQWiG. Bundesministerium für Gesundheit: Fachtagung zur Einführung der Kosten-Nutzenbewertung. Bundesministerium für Gesundheit 2007 June 18;
- (10) Antes G. Fachtagung zur Kosten-Nutzenbewertung. 21-7-2007.  
Ref Type: Personal Communication
- (11) Drummond M F, Schwartz J S, Jönsson B, Luce B R, Neumann P J, Siebert U et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2008;24(3):244-58.
- (12) Rothwell P M. External validity of randomized controlled trials: To whom do the results of this trials apply? Lancet 2005;365(9453):82-93.
- (13) Cochrane Al. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. London: RSM Press; 1999.
- (14) Marley J. Efficacy, effectiveness, efficiency. Austr Prescr 2000;23(6):114-5.
- (15) Broch, Diercks, Francke, Hart, Hess, Ludwig et al. Die Rechtsverfassung der Bewertung von Leistungen durch den G-BA und das IQWiG - Kriterien, Methoden, Verfahren. Fachtagung des G-BA 2007 April 26;

**Stellungnahme sanofi aventis zum Berichtsplan (vorläufige Version) A08-01 „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1“, Version 0.1 vom 15.09.2008**

- (16) Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. British Medical Journal 1996 May 11;312(7040):1215-8.
- (17) Martin McKee, Annie Britton, Nick Black, Klim McPherson, Colin Sanderson, Chris Bain. Methods in health services research: Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. BMJ 1999; 1999;7205(319:):312-5.
- (18) Francke R, Hart D. Bewertungskriterien und -methoden nach dem SGB V. 2007.
- (19) Kunz R, Oxman A. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. British Medical Journal 1998;317:1185-90.
- (20) IQWiG. Allgemeine Methoden. Version 3, 112-114. 27-5-2008.  
Ref Type: Generic

## **A 1.6 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**

### **Autoren:**

Wahler, Steffen, Dr. med.

Thole, Henning.

Rössel, Antje

### **Adresse:**

Henning Thole

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

**Stellungnahme zum Berichtsplan „Kurzwirksame  
Insulinaloga bei Kindern und Jugendlichen“ – A08-01**

Der vorliegende Berichtsplan wurde am 23.09.2008 veröffentlicht und zur Stellungnahme gestellt. Es handelt sich hierbei um einen Nachfolgeauftrag zum Auftrag A05-02, in dem die Aspekte der Therapie der Kinder nur unzureichend untersucht worden waren, dies soll hier jetzt angeblich erfolgen.

**Problemstellung**

Ein wesentliches Problem dieses Verfahrens ergibt sich daraus, dass im Prinzip die gleichen Anforderungen der Nutzenbewertung, die schon für Erwachsene gegolten hatten, jetzt auch für Kinder gelten, wie der Berichtsplan auf S. 1, vorletzter Absatz selber ausführt.

Seite 1/1

**Missachtung internationaler Standards der EbM**

Der Berichtsplan führt auch deswegen zu einer nicht adäquaten Betrachtung der Situation für Kinder, weil analog dem bisherigen Vorgehen des IQWiG wieder nur auf RCTs fokussiert werden soll, was eine Verletzung der Beachtung internationaler Standards der EbM („bestverfügbare Evidenz“) gemäß den Forderungen des GKV-WSG darstellt.

Während das IQWiG in seinen „Allgemeinen Methoden V 3.0“ auf S. 45, letzter Absatz, feststellt, dass „in begründeten Ausnahmefällen“ auf nicht-randomisierte Interventionsstudien zurückgegriffen werden kann, wird diese Vorgehen durch die Festlegung des Berichtsplans unter Punkt 4.1.4 auf S. 5 de facto ausgehebelt.

**Missachtung Patientenrelevanter Endpunkte**

Diese zuvor adressierte „Aushebelung“ wird durch den Ansatz unangemessener Zielgrößen bedingt, die das IQWiG unkritisch im Sinne der Anwendung eines „Standardvorgehens“ für die Zielgruppe „Kinder“ definiert hat.

Es muss sehr kritisch hinterfragt werden, wie viele der aufgezählten Endpunkte für die Gruppe der zu betrachtenden Kinder und Jugendlichen eine wirkliche Relevanz haben, wenn man z. B. „Erblindung“, „terminale Niereninsuffizienz“ oder „Amputation“ in der Liste sieht.

Fakt ist, dass durch die Auswahl dieser Endpunkte in der Argumentation des IQWiG eine Fokussierung auf RCTs begründet wird, dies aber in Bezug auf die gestellte Frage für die Kinder nicht

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

Hauptgeschäftsführerin  
Cornelia Yzer

von primärer Relevanz ist. Unhaltbar erscheint, dass durch das hier skizzierte Vorgehen des IQWiG Evidenz außerhalb der RCTs ausgeblendet wird, und damit vorhandene Evidenz nicht zur Nutzenermittlung im Sinne der Patientenrelevanten Endpunkte der Kinder herangezogen werden wird.

Kritisch muss hier auch angemerkt werden, dass das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden V 3.0 zu Beginn des Abschnittes 3.1.4 zwar angeführt wird, dass das IQWiG bei der Nutzenbewertung internationale Standards berücksichtigt, wie sie z. B. von der GRADE-Arbeitsgruppe entwickelt wurden, dies findet sich aber ausgerechnet in diesem Berichtsplanentwurf aus den o.g. Gründen leider nicht wieder.

Seite 2/2

### **Missachtung der Anforderungen für die Durchführung von Zulassungsstudien für Kinder**

In der ICH E11, einem der relevanten Dokumente in Bezug auf die Zulassung von Medikamenten für Kinder,<sup>1</sup> wird ausdrücklich dargelegt, dass bei der Zulassung von Medikamenten für Kinder substantiell andere Anforderungen gelten als bei der Zulassung für Erwachsene.

Dies findet seinen Ausdruck u.A. im Punkt 2.4 der ICH E11 auf S. 6ff, so dass die Forderung des IQWiG nach RCT wie bei der „typischen“ Erwachsenensituation dazu führen kann, dass die Studien, die zur Zulassung durchgeführt wurden, nicht berücksichtigt werden.

Aufgrund der apodiktischen Festlegung des IQWiG, „nur RCTs zu berücksichtigen, da diese durchgeführt hätten werden können“ ist zu befürchten, dass dem Entscheider (hier: dem G-BA) Evidenz aktiv vorenthalten wird, weil die entsprechende Evidenz nicht gesucht und folglich nicht bewertet und dann auch nicht dargestellt werden kann.

Hier ist auch anzuführen, dass die Studien aus Sicht der EMEA nicht automatisch über 24 Wochen durchzuführen sind, sondern für Kinder in der Indikation Diabetes Verläufe mit 12 Wochen ausreichend sind.

Da das IQWiG selber auf S. 9, 2. Absatz von oben, feststellt, dass angeblich vordringlich die Sicherheit der Aussage im Vordergrund der Analyse steht, ist ein Ausschluss von non-RCT-Evidenz nicht nachvollziehbar, da die Ergebnisse dieser Studien zweifellos bewertet und dargestellt werden können, und so dem Entscheider

---

<sup>1</sup> Quelle: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>, Zugriff: 20.10.2008, 16:30 Uhr

eine umfassendere und damit objektivere Information zur Hand gegeben werden kann.

### **Unzureichende Recherche**

In der Folge des zuvor gesagten werden die Analysen auf exakt der Datenbasis abgestützt, die zuvor schon für das Projekt A05-02 herangezogen worden war, und lediglich aktualisiert. Es findet sich kein Hinweis, wie mit besonderen Anforderungen der Zielpopulation umgegangen werden soll, so dass hinterfragt werden muss, ob diese Form der Recherche ausreichend ist.

Sinnvoller erscheint eine vollständig neue Recherche unter Berücksichtigung spezifischer Anforderungen für Kinder, die hier leider nicht angelegt wird.

Seite 3/3

Auch der Hinweis unter Punkt 4.6 auf S. 11, dass ggf. kürzere Studien nur herangezogen, stellt hier keine Lösung dar, da diese Daten dann ausdrücklich nicht in die Nutzenbewertung eingehen sollen.

### **Unklare Informationsbewertung**

Die im Berichtsplan auf S. 8 gegebene Information zur Prüfung der Validität der Messinstrumente ist Mangels Quellenangaben bzw. Darlegung der Instrumente nicht nachvollziehbar und daher einer Stellungnahme nicht zugänglich.

### **Negative Auswirkungen durch die vom IQWiG vorgeschlagene Bewertung des Verzerrungspotenzials zu erwarten**

In Bezug auf die zuvor bereits ausgeführten Anmerkungen zu den zu berücksichtigenden Studien ergibt sich, dass das IQWiG mit seinem Vorgehen bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials zu untreffenden Wertungen kommen kann.

Basierend auf den Anforderungen, die für Studien mit Kindern als Zielpopulation gelten, muss befürchtet werden, dass die unter Punkt 4.4.1 genannten Ansätze des IQWiG zu einer Fehleinschätzung in der Bewertung der Studien führen mit der Folge, dass die Studien falsch eingeschätzt werden.

### **Willkürliche Festlegung der Schwellenwerte für die Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Einzelstudien**

Aufgrund der besonderen Probleme und Anforderungen, Kinder in Studien zu rekrutieren, scheint die vom IQWiG selbst festgestellte „Willkürlichkeit“ der Festlegung einer 70%-Schwelle nicht haltbar.

**Qualitäts-Rücksprung beim Vorgehen in den Meta-Analysen**

Der Grund, bevorzugt nur Modelle mit zufälligen Effekten zu verwenden, sollte klar erläutert werden – das Vorgehen des IQWiG muss im Vergleich mit den Methoden 2.0 als klarer Rückschritt gewertet werden.

**Zusammenfassend Wertung**

Der vorgelegte Berichtsplan ist in Bezug auf eine Fülle von Punkten nicht zufriedenstellend und zeigt ein erhebliches Verbesserungspotenzial auf.

**Seite 4/4**

Die Fragestellung ist an vielen Stellen nicht adäquat an die Zielpopulation angepasst, und es fällt auf, dass das IQWiG hier mit seinem Standardvorgehen vorgehen möchte, was zu ganz erheblichen Problemen führen dürfte.

Die Tatsache, dass Anforderungen für Zulassungsstudien keinen Widerhall im Berichtsplan finden, befremdet, und muss vom IQWiG erklärt werden. Die Möglichkeiten, die die IQWiG-eigenen Methoden für Sonderfälle – und solch einer liegt hier mit Sicherheit vor – vorsehen, werden aus nicht nachvollziehbaren Gründen nicht genutzt.

Der Berichtsplan zielt in etlichen Punkten massiv an den Aspekten vorbei, die für Kinder und Jugendliche relevant sind. Ein objektive Entscheidung wird mit einem darauf aufbauenden Bericht nicht ermöglicht werden.

Einmal mehr muss festgestellt werden, dass die Erstellung der Berichtspläne ohne Beteiligung von Fachleuten und den Betroffenen nicht sinnvoll ist. Es ist völlig offensichtlich, dass ein Scoping-Workshop hier zu einer besseren Klärung der Sachlage verholfen hätte, ohne alle Beteiligten in eine langwierige Klärung zu zwingen, die letztlich nur Ressourcen verbraucht.

Das Verfahren zu Erstellung der Berichtspläne sollte daher vollständig überarbeitet werden. Der Berichtsplan selber muss umfassend geändert werden.

Berlin, 20.10.2008

## **A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen**

### **A 2.1 Seewi, Ora, Dr. med.**

**Adresse:**

Dr. med. Ora Seewi

Diabetesambulanz der Kinderklinik

Uniklinik Köln

Kerpener Str. 62

50924 Köln



Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. V. Michalk

Klinikum der Universität zu Köln (AöR) Klinik und Poliklinik für  
allgemeine Kinderheilkunde – 50924 Köln

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

Kinderpoliklinik  
Prof. Dr. med. E. Schönau

Pädiatrische Endokrinologie  
und Diabetologie

Telefon: +49 221 478-4361  
Telefax: +49 221 478-3479  
Zeichen: re  
Köln, den 19. 10. 2008

Stellungnahme zum Berichtsplan Auftrag A 08-01 bzw. davon unabhängige  
Anmerkungen zur Kostenübernahme von Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche mit  
Diabetes mellitus Typ 1 durch die gesetzlichen Krankenkassen

Sehr geehrte Damen und Herren,

trotz Marktrücknahme von Insulin Monotard® (40IE/ml) der Fa. NovoNordisk und  
Semilente MC 40® setzen wir an unserer Klinik für die Behandlung von Kindern und  
Jugendlichen **keine** Insulinanaloga ein. Wir haben im Datenvergleich von DPV die  
gleichen (guten) Behandlungsergebnisse wie viele andere Behandlungseinrichtungen  
für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus.

Für die Diskussion möchten wir auf folgende Aspekte hinweisen, die möglicherweise  
relevant sind für die Höhe der Kosten der Insulinbehandlung nach Umstellung der  
Therapie von U-40-Insulinen auf U-100-Insulin/Insulinanaloga:

- 1) Um gleich gute BZ- bzw. HbA1c-Werte zu erreichen, musste die Dosis des  
Insulins bei Umstellung von U-40-Insulin auf U-100-Insulin signifikant erhöht  
werden, was von der Arbeitsgruppe am Kinderkrankenhaus auf der Bult als  
Poster auf der letzten Jahrestagung der DDG vorgestellt wurde und mit unseren  
Erfahrungen übereinstimmt (Diabetologie und Stoffwechsel 2008, Supplement 1,  
Abstract Nr. 158, S 56). (Es ist offensichtlich nicht nur die physiologische  
Insulinresistenz in der Pubertät durch den Einfluss des Wachstumshormons, der  
mitunter einen Insulinbedarf bis zu 2 IE/kgKG und Tag erforderlich macht,  
sondern die etwa zeitgleiche Umstellung von der Insulinspritze und  
konventioneller Therapie (KT) auf Pen-Gebrauch, damit U-100-Insulin und  
intensivierter Insulintherapie (ICT)).
- 2) Bei der Umstellung von „Semilente MC 40®“ auf Insulin Detemir war ebenfalls  
eine signifikante Dosiserhöhung notwendig, um annähernd gleiche Nüchtern-  
Blutzuckerwerte zu erreichen, wie in einer Studie der Fa. NovoNordisk gezeigt  
wurde (ebenfalls ein Effekt der Insulinkonzentration?). Hierzu habe ich das  
Abstract gefunden, meines Wissen ist die Studie auch als vollständiger Artikel  
publiziert. (Monatsschrift Kinderheilkunde 2006;10; Abstract V10, Seite 1050).
- 3) In einer Diskussion mit Kollegen im Qualitätszirkel Pädiatrische Diabetologie  
Nordrhein wurde mir versichert, dass der Verbrauch an Insulinanaloga in der  
**Insulinpumpe** geringer sei als an herkömmlichem humanem Normalinsulin

Kerpener Straße 62  
50937 Köln  
Telefon: +49 221 478-4350  
Telefax: +49 221 478-4635  
[www.uk-koeln.de](http://www.uk-koeln.de)

Direktor: Univ.-Prof. Dr. D.V. Michalk  
Bank für Sozialwirtschaft Köln · BLZ: 370 205 00 · Konto: 815 0000  
IBAN: DE04 3702 0500 0008 1500 00 · BIC: BFSWDE33XXX  
Steuernummer: 223/5911/1092 · Ust-IdNr.: DE 215 420 431  
Öffentliche Verkehrsmittel: KVB Linie 9, 13 – Bus 146 – Haltestelle Zulpicher Str./Gürtel, Gleueler Str./Gürtel

U 100; bei genauen Hinterfragen war die Blutzuckereinstellung der Jugendlichen mit CSII sehr schlecht mit HbA1c-Werten von 10-12%, also chronisch unterdosiert! Bei HbA1c-Werten von < 8% wäre der Verbrauch an Insulinanaloga wahrscheinlich gleich oder sogar höher.

Das Argument von Herrn F. Knieps vom Bundesgesundheitsministerium, die **Unzumutbarkeit** einer Therapieumstellung, hat bisher bei Krankenkassen und Sozialgericht nichts bewirkt, als es um die Umstellung von Zink-verzögerten Insulinen auf NPH-Insuline ging und es um die Kostenübernahme (aus Kulanz und bei gleichen Kosten bei geringem Verbrauch) für Importinsuline aus Argentinien als einzigen äquivalenten Ersatz für „Insulin Monotard®“ und „Semilente MC 40®“ ging.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Ora Seewi  
Ärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Kinder-Endokrinologie und Diabetologie  
Diabetologin DDG

Anlage