

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

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag A08-01  
Version 1.0  
Stand: 24.09.2009

# 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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,         Institutionen und Firmen.....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen .....</b>	<b>4</b>
<b>3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen         Erörterung (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste,     Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>8</b>
<b>4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>9</b>
<b>4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>10</b>
<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>56</b>

## **1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 02.07.2009 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 25.06.2009 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 30.07.2009 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 25.08.2009 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

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

## **2 Würdigung der Stellungnahmen**

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht wurde auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

### 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 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 03/2009 (6 Fragen). Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Für die externen Sachverständigen liegt das „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2006 (8 Fragen) vor. Die in den jeweiligen Versionen der Formblätter aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V.	Holder, Martin, Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	Karges, Beate, Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Neu, Andreas, Priv.-Doz. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
	Treptau, Nicole, Dr.	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Mentrup, Sabine	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schinzel, Stefan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutscher Diabetiker Bund e. V.	von Lilienfeld-Toal, Hermann, Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH	Hundemer, Hans Peter, Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
	Kretschmer, Beate, Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
	Nickelsen, Thomas, Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja

(Fortsetzung)

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk Pharma GmbH	El-Haschimi, Karim, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Rendschmidt, Til	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schnorpfeil, Willi, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Frick, Markus, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Knollmeyer, Johannes, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	von Stritzky, Berndt, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Thole, Henning	ja	nein	ja	nein	nein	nein
	Wahler, Steffen, Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	Weidenauer, Holger	ja	ja	nein	nein	nein	nein

### 3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Keine Stellungnahmen von Privatpersonen.

### 3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Lerch, Christian	nein							
Richter, Bernd, Priv.-Doz. Dr.	nein							

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

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

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

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und/oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung/das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und/oder hat die Institution<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

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

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

---

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

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

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

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>3</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>4</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>5</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>6</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?

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

---

<sup>3</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>4</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>5</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>6</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 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-Haschimi, Karim, Dr.	Novo Nordisk Pharma GmbH
Frick, Markus, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Karges, Beate, Prof. Dr.	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V.
Knollmeyer, Johannes, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Kretschmer, Beate, Prof. Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Lerch, Christian	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group
Mentrup, Sabine	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Nickelsen, Thomas, Prof. Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Potthast, Regine, Dr.	IQWiG
Rendschmidt, Til	Novo Nordisk Pharma GmbH
Richter, Bernd, Priv.-Doz. Dr.	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group
Sawicki, Peter T., Prof. Dr.	IQWiG
Schinzel, Stefan	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Schnorpfeil, Willi, Dr.	Novo Nordisk Pharma GmbH
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Thole, Henning	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Treptau, Nicole, Dr.	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V.
von Lilienfeld-Toal, Hermann, Prof. Dr.	Deutscher Diabetiker Bund e. V.
Weidenauer, Holger	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Welter, Stefan	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW

#### 4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
<b>TOP 1</b>	Bewertung der Studie 2126
<b>TOP 2</b>	Daten zur Lebensqualität
<b>TOP 3</b>	Postprandiale Gabe <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bewertung der Studie Tupola 2001</li><li>▪ Aussage aus 24-Wochen-Studien</li></ul>
<b>TOP 4</b>	Subgruppenergebnisse aus Studien mit hoher Patientenzahl
<b>TOP 5</b>	Verschiedenes

### 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 25.08.2009, 10:00 bis 11:45 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

#### Begrüßung und Einleitung

**Moderator Peter T. Sawicki:** Meine Damen und Herren, ich möchte Sie herzlich begrüßen. Wir sind alle hierhergekommen, um die Stellungnahmen zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen“ zu erörtern. Ich denke, dass fast jeder der Anwesenden schon einmal hier war.

Trotzdem möchte ich zur Einführung ein paar allgemeine Vorbemerkungen machen. Wir werden ein Wortprotokoll erstellen. Deswegen wird diese Erörterung stenografisch und elektronisch aufgezeichnet. Andere elektronische oder nicht elektronische Aufzeichnungen sind nicht möglich. Sie dürfen sich natürlich Notizen machen, wenn Sie das möchten.

Wir haben für diese Veranstaltung 2 Stunden vorgesehen. Ihnen liegt eine Tagesordnung vor, die wir der Reihe nach abarbeiten werden. Falls es etwas gibt, was Sie gerne noch anmerken möchten und was nicht auf der Tagesordnung bzw. in den Stellungnahmen, die Sie bereits abgeschickt haben, vermerkt ist, könnten Sie das noch unter TOP 5 „Verschiedenes“ tun.

Ich möchte darauf hinweisen, dass es nicht erforderlich ist, das zu wiederholen, was Sie bereits schriftlich mitgeteilt haben. Das geht nicht verloren, sondern wird aufgenommen. Alles wird auch publiziert und berücksichtigt. Es wird auch nicht stärker berücksichtigt, wenn Sie es noch einmal sagen. Ich bitte Sie, sich auf die Dinge zu beschränken, die unklar sind, die erklärt werden müssen oder die bisher noch keine Erwähnung fanden.

Zum Ablauf gibt es bereits zwei Wortmeldungen. – Ich möchte darauf hinweisen, dass Sie zu Beginn Ihrer Ausführungen – jedes Mal, wenn Sie sprechen – Ihren Namen sagen, damit Ihr Beitrag eindeutig zugeordnet werden kann. – Bitte schön.

**Beate Karges:** Ich möchte zu Beginn 2 Sachen ins Protokoll aufgenommen haben. Das Erste ist, dass uns die Tagesordnung am Freitagabend zugeschickt wurde, sodass wir genau einen Arbeitstag Zeit hatten, um uns auf diese Besprechung vorzubereiten.

Das Zweite ist, dass unser Sprecher, Andreas Neu, Sprecher der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie, vor zweieinhalb Wochen, vor seinem Urlaub, angefragt hat, wann

der heutige Termin stattfindet. Man hat ihm telefonisch zur Auskunft gegeben, das sei innerhalb der nächsten 2 oder 4 Monate der Fall. Die Einladung erfolgte dann aber innerhalb seines Urlaubs, sodass er heute nicht hier sein kann. Ich entschuldige ihn damit.

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

**Johannes Knollmeyer:** Sonst haben wir immer die Kopien der eingegangenen Stellungnahmen erhalten. Die haben wir heute leider nicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die eingegangenen Stellungnahmen werden publiziert und zusammen mit dem Abschlussbericht weitergegeben.

**Johannes Knollmeyer:** Bei den früheren Anhörungen haben wir immer eine Mappe mit den Kopien der eingegangenen Stellungnahmen erhalten, was ich bisher für wertvoll gehalten habe.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, das ist nicht korrekt.

(Johannes Knollmeyer: Aber selbstverständlich!)

Gibt es zum Ablauf weitere Beiträge? – Das ist nicht der Fall. Gut, danke schön. Dann können wir in die Tagesordnungspunkte, die wir vorbereitet haben, einsteigen.

### **Tagesordnungspunkt 1: Bewertung der Studie 2126**

**Moderator Peter T. Sawicki:** Zur Bewertung der Studie 2126 haben wir eine Nachfrage. Frau Potthast, Sie wollen das formulieren?

**Regine Potthast:** Genau.

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

**Regine Potthast:** Unter diesem Tagesordnungspunkt haben wir eine Frage, die sich an die Firma Novo Nordisk richtet. Sie weisen in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass die in der Studie 2126 festgestellte statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes um 0,2 Prozentpunkte in der Nutzenbewertung anerkannt werden müsste. Wir erkennen bei Betrachtung der Ergebnisse zum HbA1c-Wert keinen statistisch signifikanten Unterschied, also weder innerhalb der Behandlungsgruppen im Studienverlauf noch zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ist unsere Frage, welche Ergebnisse Sie konkret meinen.

**Til Rendschmidt:** Dieses Thema können wir wirklich kurz abhandeln. Das ist uns mittlerweile auch aufgefallen. Da fehlt einfach ein „nicht“ in der Darstellung. Wir erleben – das haben Sie ja auch auf Seite 45 im Vorbericht drin –, dass dort eine deutliche Tendenz besteht, aber eben keine statistische Signifikanz. So wäre es ganz korrekt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Also ist das ein Versehen.

(Karim El-Haschimi: Redaktionell!)

**Til Rendschmidt:** Genau, redaktionell.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut, dann werden wir das entsprechend vermerken und vielleicht in einem kleinen Satz festhalten, damit es dort nicht zu Missverständnissen kommt. – Das ist alles zu Tagesordnungspunkt 1?

**Regine Potthast:** Genau, das wäre es.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Okay, danke schön. – Ich nehme nicht an, dass es dazu Nachfragen gibt. Das ist ja schnell geklärt. Dann können wir diesen Tagesordnungspunkt abschließen und zu Tagesordnungspunkt 2 wechseln.

## **Tagesordnungspunkt 2: Daten zur Lebensqualität**

**Regine Potthast:** Fast alle Stellungnehmenden haben auf die Wichtigkeit der Untersuchung „Daten zur Lebensqualität“ hingewiesen. Deshalb möchten wir diesen Punkt gerne mit Ihnen diskutieren.

Die erste Frage richtet sich an die Firma Lilly. Wir haben eine Frage zu der Studie Z015. Zunächst erst einmal zum Hintergrund: In der Studie Z015 wird zur Messung der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit der Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire verwendet. Dieses Messinstrument ist für Patienten unter 18 Jahren nicht validiert. Sie schreiben nun in Ihrer Stellungnahme – ich zitiere wörtlich:

„Um nach dem Verständnis des IQWiG vorzugehen, hätte für die Patienten unter und über 18 Jahren entweder je ein altersadäquater validierter Fragebogen angewendet werden sollen oder aber ein Fragebogen, der für beide Altersgruppen validiert ist. Der erste Vorschlag hätte zur Folge gehabt, dass zwei unterschiedliche Fragebögen innerhalb einer Studie verwendet worden wären. Methodisch hätte dies für das Gesamtstudiendesign einen groben Mangel dargestellt und die Fähigkeiten derjenigen infrage gestellt, die Z015 entwickelt hatten.“

Unsere Frage ist nun, inwiefern die Verwendung von 2 verschiedenen validierten Fragebögen aus Ihrer Sicht als methodisch grob mangelhaft anzusehen ist.

**Beate Kretschmer:** An der Stelle muss man drauf achten, dass die Z015 eine gemischte Studie mit gemischten Populationen ist und Studienteilnehmer ab 12 Jahren einschloss, aber eben auch wesentlich ältere. Wenn ich jetzt einen kleinen Teil dort herausnehme und mit einem anderen Fragebogen befrage als die ältere Populationsgruppe, habe ich ein Problem in der Gesamtbetrachtung. Dann müsste ich Subgruppenanalysen machen.

(Zustimmung von Thomas Kaiser)

– Richtig. Aber damit wäre natürlich ein Endpunkt, der sekundäre Endpunkt zur Lebensqualität, nicht mehr gesamtheitlich zu betrachten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber doch in Subgruppen.

**Beate Kretschmer:** In Subgruppen wäre das möglich gewesen, korrekt. Aber die Power der Studie ist auch nach der Gesamtpopulation berechnet worden. Im Endeffekt hätte man dann für den sekundären Endpunkt eine höhere Studienteilnehmerzahl requirieren müssen, um diese Subgruppen auch genug gepowert zu haben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, sicher. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Haben Sie die Studie Z015 denn hinsichtlich der Power auf einen Unterschied in der Lebensqualität hin ausgerichtet? Das ist mir nicht bekannt.

**Beate Kretschmer:** Wahrscheinlich ist sie auf den primären Endpunkt ...

**Thomas Kaiser:** Aber dann ist die Power doch kein Argument, zumal die Gruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren doch nur einen verschwindend geringen Teil dieser Gesamtstudie ausmacht.

**Beate Kretschmer:** Deswegen ist dann auch die Frage: Warum soll man an der Stelle einen Lebensqualitätsfragebogen unterschiedlicher Natur anwenden?

**Thomas Kaiser:** Unsere Frage ging konkret dahin: Warum ist es grundsätzlich ein grober methodischer Mangel, wie Sie behauptet haben, dass man zwei verschiedene Fragebögen benutzt? Man kann diskutieren, ob man aus der Studie selber aufgrund der Größe der Studie dann wieder Ergebnisse herlesen kann.

**Beate Kretschmer:** Richtig.

**Thomas Kaiser:** Aber es entspricht ja der Methode der systematischen Übersicht, dass man die Ergebnisse aus mehreren und auch aus kleineren Studien zusammennimmt, um insgesamt die Power zu erhöhen. Dazu hätte die Studie beitragen können.

Unsere Frage richtet sich konkret auf Ihre Aussage: Warum ist es grundsätzlich grob methodisch mangelhaft, wenn man in einer solchen Studie für 2 verschiedene Populationen, die man klar trennen kann – das ist eine offene Studie; auch damit hätte man dann kein Problem –, nicht einfach Bögen für Jugendliche sowie Bögen für Erwachsene verwendet, um dann die Ergebnisse für die Jugendlichen und die Ergebnisse für die Erwachsenen darzustellen? Warum denken Sie, dass das grundsätzlich nicht geht und grundsätzlich grob mangelhaft ist? Das ist uns nicht klar. Das ist die Frage.

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

**Beate Kretschmer:** Grob mangelhaft ist es deshalb, weil dann in der Gesamtpopulation keine Betrachtung möglich gewesen wäre.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber es geht doch um die Unterpopulation.

**Beate Kretschmer:** Ziel der Studie war aber nicht, Subpopulationen zu untersuchen. Die Studie ist schon ein paar Jahre alt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, die Frage ist eine andere.

**Beate Kretschmer:** Post-hoc-Subanalysen zu machen, war nicht Ziel der Studie.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Frage war nicht so formuliert, Frau Kretschmer. Die Frage ist, warum Sie sagen, dass das mangelhaft ist. Warum denken Sie, dass es falsch ist, für Jugendliche und für Erwachsene verschiedene Fragebögen zu verwenden?

**Beate Kretschmer:** Die Post-hoc-Analyse war in dem Fall gar nicht vorgesehen. Wie war die Studie design? Man wollte in einer gemischten Population auf klinische Parameter hin untersuchen. Zu dem Zeitpunkt war niemandem klar, dass 12 Jahre später eine Subgruppenanalyse notwendig ist. Wenn man damals schon 2 verschiedene Fragebögen angewendet hätte, frage ich Sie: Wie hätte man das denn annehmen können?

**Thomas Kaiser:** Ehrlich gesagt wundert mich das. Sie haben doch in Ihrem Studienbericht zu der Studie Subgruppenanalysen zu anderen Parametern für die Jugendlichen.

**Beate Kretschmer:** Auf Anfrage von Ihnen.

**Thomas Kaiser:** Nein, in dem Studienbericht.

**Beate Kretschmer:** Im Studienbericht ist das.

**Thomas Kaiser:** Ja.

**Beate Kretschmer:** Korrekt, das ist richtig.

**Thomas Kaiser:** Insofern ist das doch damals bereits in Subgruppenanalysen für die Jugendlichen für bestimmte Parameter vorab geplant worden. Es spricht überhaupt nichts dagegen, und es hätte nichts dagegen gesprochen, das so zu machen.

**Beate Kretschmer:** Dann müssen wir auf den Punkt zurückkommen, welche validierten Fragebögen es gibt. Sie haben an der Stelle darauf hingewiesen, dass es validierte Fragebögen gibt. Auf zwei Fragebögen haben Sie verwiesen. Der eine davon – das habe ich mittlerweile recherchiert – ist auch nicht validiert. Den hätte man an der Stelle nicht verwenden können. Der andere ist nicht in dieser von Ihnen vorgeschlagenen Datenbank enthalten.

Kommen wir noch einmal zurück auf die Frage: Wie macht man überhaupt Lebensqualitätsbefragungen? Als sekundäre Parameter werden Fragebögen verwendet zu dem Zeitpunkt, die für bestimmte Populationen gemacht wurden; richtig, korrekt. Wenn die Fragebögen validiert werden oder, wie Sie sagen, nicht validiert sind, heißt das aber nicht, dass eine Validität für andere Gruppen nicht vorliegt. Das muss man auch dazusagen. Man müsste nämlich dann genau so vorgehen, dass man die Prüfung empirisch vornimmt, die interne Validität post hoc durchführt und nachschaut: Ist der Fragebogen, den wir verwendet haben, für die Gruppe überhaupt nicht validiert?

Nach meinem Wissen hat diese Post-hoc-Analyse der Validitätsprüfung niemand unternommen. Ich weiß nicht, ob das bei Ihnen geschehen ist. Man müsste in die Datenbank

schauen und danach gucken: validiert oder nicht validiert? Ich habe mir die Datenbank einmal angesehen. Ich komme nicht in den geschützten Bereich hinein. Ich bin kein Mitglied der Gruppe. Für mich war an der Stelle nicht erkennbar, wie die Datenbank, auf die Sie referieren, Validität definiert. Das war für mich nicht klar.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut, das ist jetzt wieder ein etwas anderer Punkt. Den können wir ja gleich noch einmal diskutieren, wenn Sie das möchten. – Aber erst einmal stelle ich die Frage, um das abzuschließen: Möchten Sie bei Ihren Aussagen der Stellungnahme bleiben, dass es ein grober Fehler ist, 2 verschiedene Bögen zu verwenden?

**Beate Kretschmer:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Möchten Sie das jetzt und hier über Ihre Ausführungen hinaus, die für mich nicht überzeugend waren, noch weiter begründen?

**Beate Kretschmer:** Um den groben Mangel herum?

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

**Beate Kretschmer:** Nein, ich habe dazu alles gesagt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Okay, danke schön. – Herr Knollmeyer.

**Johannes Knollmeyer:** Noch einige Anmerkungen dazu. In der untersuchten Subgruppe waren 37 Patienten: 15 in der einen, 22 in der anderen. Das ist noch etwas wenig, um verlässliche Ergebnisse bei einem eigenen Fragebogen herauszubekommen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Dazu haben Sie aber noch weitere Ausführungen gemacht. Wer möchte von uns dazu etwas sagen? Oder ist das für uns nicht diskussionswürdig?

**Thomas Kaiser:** Die Frage ist, ob der Bogen geeignet ist. Er ist auf eine bestimmte Population ausgerichtet und innerhalb einer bestimmten Population validiert worden.

**Beate Kretschmer:** Das mit dem Validieren – auch da ...

**Thomas Kaiser:** Wie auch immer der Begriff dann zu verstehen ist.

**Beate Kretschmer:** Genau, wie der zu verstehen ist. Also, wie gesagt: Ich weiß nicht, ob Sie Zugriff auf die nachgeschalteten Ebenen in dieser Datenbank haben.

**Thomas Kaiser:** Wir haben Zugriff darauf.

**Beate Kretschmer:** Wir haben es nicht. Für mich war nicht erkennbar, wie Validität in dieser Datenbank gebildet wurde. Wir haben eine Literaturrecherche gemacht. Zu dem Punkt haben

wir eigentlich nichts gefunden, wie auch zu dem Punkt des von Ihnen vorgeschlagenen Fragebogens, bei dem Sie gesagt haben, es gebe welche für die Alterspopulation – unbenommen. Dafür haben wir allerdings herausgefunden, dass er ebenfalls nicht validiert war.

**Thomas Kaiser:** Wir haben in der Diskussion erwähnt, dass es zunächst einmal Fragebögen gibt, die auf die spezifische Population ausgerichtet sind, die also in dieser Population entweder entwickelt oder getestet worden sind, sodass der Begriff „validiert“ dann wie auch immer zu verstehen ist. Unsere Aussage bezogen auf die Studie Z015 war, dass dieses Instrument, das dort benutzt worden ist, für diese Population grundsätzlich nicht galt. Dabei handelte es sich erst einmal nur um diese grundsätzliche Aussage.

Wie gesagt haben wir in der Diskussion darauf hingewiesen, dass es Fragebögen gibt, die in der Population Anwendung finden und die darauf ausgerichtet sind. Die Frage bleibt natürlich trotzdem – Sie drehen jetzt ein bisschen den Spieß um, aber den schwarzen Schwan kann man eben schlecht finden: Was ist aus Ihrer Sicht der Beleg dafür, dass die Daten, die mit einem Instrument erhoben wurden, das auf Erwachsene ausgerichtet ist, für die Population, auf die es nicht ausgerichtet war, eben für Jugendliche, tatsächlich valide sind? Wo ist Ihr Beleg dafür?

**Beate Kretschmer:** Den Beleg können wir nicht liefern.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Moment! Wir machen das immer so, wie ich es gesagt habe: Sie melden sich, dann kommen Sie dran und sagen Ihren Namen. Dann ist das alles so, wie wir das sonst auch machen.

**Beate Kretschmer:** Für die Frage, wie das in der kleineren bzw. in der jüngeren Altersgruppe belegt wird, müsste man eine Post-hoc-Validierung nachziehen. Die Validierung haben wir nicht gemacht; die haben auch Sie nicht gemacht.

**Thomas Kaiser:** Unsere Frage lautet: Gibt es einen Beleg? Wenn Sie sagen, Sie haben das nicht gemacht, dann gibt es keinen Beleg.

**Beate Kretschmer:** Wir haben keinen gemacht. Er war auch nicht angefragt, denn die Daten sind von Ihnen ausgeschlossen worden, weil Sie aufgrund der Datenbankrecherche gesagt haben, er wäre nicht validiert. Das wollen wir einfach nicht stehen lassen, weil man das nach der Auskunft unserer Gesundheitsökonominnen nicht stehen lassen kann. Man muss Funktionsanalysen fahren. Man kann sie post hoc fahren. Einfach zu sagen, der Fragebogen sei nicht adäquat für eine jüngere Altersgruppe, kann so nicht stehen gelassen werden.

Das Argument von Herrn Knollmeyer kommt natürlich noch hinzu: Es bedarf einer bestimmten Studienpopulationsgröße, um Aussagen über die Lebensqualität treffen zu können. Sonst wird es nur eine reine Beschreibung dessen.

**Thomas Kaiser:** Wir würden uns große Studien wünschen.

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

**Johannes Knollmeyer:** Ich ziehe zurück.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Okay, danke schön. – Gibt es weitere Wortmeldungen zur Lebensqualität oder Fragen von uns?

**Regine Potthast:** Wir haben noch eine weitere Frage an die Firma Novo Nordisk. Zunächst einmal zum Hintergrund: In der Studie 1507 werden auch patientenberichtete Daten erhoben. Dabei wird der Questionnaire for Parents of Children with Diabetes verwendet. Im Studienbericht haben wir keine Angaben zur Validierung gefunden.

Sie schreiben nun in Ihrer Stellungnahme, dass es sich um den DTSQ handele, der aus dem Polnischen zurückübersetzt wurde und der die Therapiezufriedenheit messe. Sie schreiben weiterhin auch, dass dieser für die Befragung der Eltern der zwei- bis sechsjährigen Patienten angepasst worden sei, da eine direkte Befragung der zwei- bis sechsjährigen Patienten nicht möglich sei. – Unsere Frage lautet: Was genau meinen Sie mit „angepasst“? Heißt das, dass er validiert ist – wenn ja: Haben Sie dazu ein Zitat?

**Karim El-Haschimi:** Er ist nicht validiert. Eine Anpassung ist erfolgt. Natürlich kann man Zwei- bis Sechsjährige nicht direkt zur Therapiezufriedenheit befragen. Deswegen hat man die Eltern gefragt. Die Basis war ein validierter Fragebogen, der aber nicht im Nachhinein in dieser Studie validiert wurde.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut, danke schön. – Weitere Nachfragen?

**Regine Potthast:** Das wäre von unserer Seite alles.

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

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Aus Sicht der Betroffenen, die voll von Erlebnissen sind, die sich auf die Lebensqualität beziehen, ist es natürlich eine bedauerliche Situation, dass das wissenschaftlich gesehen datenmäßig so schlecht dokumentiert ist. Uns hätte interessiert, wenn in diesem Bericht auch die Daten, die nicht so gut dokumentiert oder validiert sind, präsentiert worden wären, damit sie dann unter dem Gesichtspunkt EbM hätten berücksichtigt werden können.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Frau Treptau hat sich auch gemeldet.

**Nicole Treptau:** In diesem Punkt, der Lebensqualität von Kleinkindern, geht es grobenteils auch um den Expertenkonsens. Das ist ja auch ein Zeichen von Evidenz an sich, was völlig

ausgelassen wurde, da Sie sich lediglich auf diese Studien und auf Ihre Zielauswahl beschränkt haben.

Ich spreche als Vertreterin der Kinder bzw. der betreuenden Kinderärzte, denn ich sitze jeden Tag vor diesem Problem. Wir haben diese Kinder, diese Zwei- und Vierjährigen, vor uns, die eben durch den Tag kommen müssen – alle drei Monate mit unterschiedlichen Voraussetzungen im Kindergarten oder in der Schule, auf Ausflügen, wozu heute immer noch genug Anfragen kommen, dass gerade Kinder mit Diabetes ausgegrenzt werden.

Zu ermöglichen, dass sie in den Lebensalltag integriert werden, ist die Sache der Lebensqualität. Dazu gibt es Studien. Es gibt die KIGGS-Studie zur generischen Lebensqualität. Wir wollen ja gar nicht fragen: Sind sie glücklich mit ihren Eltern? Sind die Eltern noch verheiratet? Wie ist der sozioökonomische Status? Das ist ja nicht das, was gefragt wird, sondern es geht um die krankheitsspezifische Lebensqualität. Diese Studien sind nicht validiert.

Wir haben sehr gute. Es gibt diese Art Fragebogen, es gibt einen PEDS-Fragebogen, es gibt übersetzte Fragebögen, die zurzeit alle nicht validiert sind und zur Zeit dieser Studien auch nicht validiert waren. Das heißt, wir hatten kein Instrument zu dieser Zeit, um das überhaupt nach Ihren Kriterien, die Sie jetzt für das IQWiG ansetzen, auf den Punkt zu bringen.

Da geht ein sehr großer Teil dessen verloren, was wir für die Kinder wollen: Wir wollen, dass sie die Lebensqualität haben, um gut durch ihren Alltag zu kommen. Es gibt dazu Studien. Es gibt eben die mit den Fragebögen, die nicht validiert sind. Es gibt auch ältere, die zwar gute Fragebögen gemacht haben, aber nicht Ihr Level von Validität, wie auch immer das dann konkret aussieht, erreichen.

Dazu möchte ich ganz klar sagen: Das ist ein ganz wichtiger Punkt, den wir auch in unserer Stellungnahme – keine Wiederholungen – ausgeführt haben. Denn es geht darum: Warum setzen wir überhaupt verschiedene Insuline ein? Warum wechseln wir auf Analoginsuline, wenn doch eigentlich ein HbA1c-Wert mit jedem anderen Insulin auch zu erreichen ist? Diese Lebensqualität der Kinder und diese Therapiezufriedenheit könnten wir mit einer einfachen, ganz validen Frage herausbekommen. Wir fragen die Kinder, welche Therapie sie weitermachen wollen: Analoginsulin oder die andere?

Das ist in Studien wie zum Beispiel in der Studie von Herrn Lange gezeigt worden, die ja gar nicht erwähnt ist, Stichwort: 24-Wochen-Studiendauer. Dadurch gehen so viel Know-how und wichtige Daten für die Kinder und für die Betreuung für uns Kinderdiabetologen verloren, was eine ganz andere Betreuung und eine ganz andere Therapie als für die Internisten darstellt. Uns als AGPD ist nicht verständlich, dass eben diese Daten durch Ihre Eingangskriterien herausgenommen worden sind: Was wird bzw. welche Studien werden überhaupt untersucht – gerade wenn man schaut, dass auch andere Leitlinien darauf basieren?

Unsere eigene Leitlinie, die S3-Leitlinie, die veröffentlicht ist und seit Juni im Netz steht, zielt auch darauf ab. Die amerikanischen Leitlinien, die australischen Leitlinien, die Cochrane-Studien zeigen diese Daten auch. Uns ist nicht klar, dass Sie diesen Standard für Kinder, wenn wir gerade diese Population, die ja nicht eins ... Es ist ja nicht das Kind von 0 bis 18 Jahren. Auch dabei müssen wir im Grunde sagen: Subpopulation. Welche wollen wir da genau? Für welche wollen wir genau wissen: Kann Analoginsulin besser sein bzw. kann es vergleichbar sein mit dem Humaninsulin?

Eigentlich müssten Sie dafür solche Gruppen erstellen: die Zwei- bis Sechsjährigen, die Sechs- bis Zehnjährigen, die Pubertierenden usw.

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

**Nicole Treptau:** Diese Lebensqualität ist erfasst, aber nicht valide. Dass Sie das komplett ausblenden – daran geht eigentlich die eigentliche Fragestellung vorbei, weil es ein ganz wichtiger Punkt ist, warum Analoginsuline eingesetzt werden.

Die Einsetzungsrealität in den deutschen Kliniken sehen wir schön an den DPV-Daten. Daran sehen wir, dass bis zu 50 % der Kinder diese Analoginsuline nutzen. Sie nutzen sie sogar mehrmals täglich, aber auch im Zusammenhang mit dem Humaloginsulin. Wir sehen weiter, dass diese Studien, in denen differenziert wird – nur Human- oder nur Analoginsulin –, für uns Kinderärzte gar nicht vertretbar sind. Studienarme, die 24 Wochen mit Kindern laufen, die sich verändern, die in dieser Zeit im Kindergarten Ferien mitmachen müssen, die Übernachtungen im Kindergarten mitmachen sollen, die bei Ausflügen und bei den Urlauben ihrer Eltern nicht ausgegrenzt werden sollen und die dort angepasst werden müssen in ihrer Therapie – Stichwort: Fremdbetreuung durch Kitas und so etwas –, sind ethisch nicht zu verantworten. Da liegt ein großer Ansatz dessen, was nicht berücksichtigt ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. Ich habe eine Nachfrage: Gibt es denn von Ihrer Arbeitsgemeinschaft eine Forderung an die Hersteller, solche validen Studien durchzuführen?

**Nicole Treptau:** Die Forderung wird immer wieder gestellt, aber nicht konkret, dass wir die Firmen ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Haben Sie das schon einmal gemacht?

**Nicole Treptau:** Ja, es gibt allgemeine Forderungen, dass die Lebensqualität erfasst und diese Studien durchgeführt werden sollen. Ich denke, das ist ein ganz kleiner ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Haben Sie schon einmal den Herstellern geschrieben?

**Nicole Treptau:** Konkret?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Konkret.

**Nicole Treptau:** Da muss ich erst nachdenken.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Bitte. Dann können wir in der Zwischenzeit etwas anderes machen. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Zu dieser Forderung nach Studien, die kleine Kollektive innerhalb größerer Studien berücksichtigen – das wird anhand der Lebensqualitätsstudien auf den Punkt gebracht: Wir haben immer Kollektive von 20 bis 30 Patienten pro Arm. In beiden Fällen, die hier zur Diskussion standen, haben wir es – das haben wir eben deutlich dargestellt – auch mit Instrumenten zu tun, die nicht für alle Null- bis Achtzehnjährigen gelten. Eigentlich bräuchten wir hier mehrere Instrumente – das ist ganz offensichtlich – für verschiedene Altersgruppen. Man kann einen Sechsjährigen sicherlich nicht mit einem Zwölfjährigen vergleichen.

Was ich damit sagen will, ist: Wenn Sie keine für Sie zufriedenstellende Antwort erhalten, mag es nicht nur an den Daten liegen, sondern auch an der Frage. Wenn man bei diesem Auftrag etwas zurückgeht, sieht man: Es geht um eine Abspaltung eines Auftrags für alle Menschen von 0 bis 160, der vom Ministerium unter der Maßgabe nicht beanstandet wurde, dass er keine Anwendung auf Menschen bis zu 18 Jahre findet.

Wenn Sie jetzt diesen One-Size-fits-all-Approach fahren und genau dieselben Anforderungen wie vormals wieder an die Studien stellen, also eigentlich das Gleiche noch einmal tun, was vorher durchgeführt worden ist, kann das natürlich auch nicht zu neuen Erkenntnissen führen. Die Frage an den Verband war: Warum haben Sie nicht die Hersteller gefragt, ob sie das machen? – Das ist ganz offensichtlich erfolgt; es gibt Daten dazu. Nur sind die Daten nicht in dem Sinne validiert, weil sie in vielen Fällen nicht validierbar sind, da man es mit so kleinen Kollektiven zu tun hat. Wenn ich ein Kollektiv von 20 bzw. 30 Patienten pro Arm in einer Studie habe und wenn ich eigentlich noch in verschiedene Altersgruppen aufspalten müsste, wird doch ganz offensichtlich, dass ich diese Forderung nach Validität nicht erfüllen kann. Oder Sie bauen ein Maß auf, das für Kinder als Kollektiv viel schwieriger zu erreichen ist als für Erwachsene, was einen gewissen diskriminierenden bzw. – um es neutraler zu sagen – diskriminatorischen Effekt hat.

Deshalb ist aus meiner Sicht methodisch ganz klar genau dieser Ansatz zu fahren: Es müssten dieselben Studien vorhanden sein wie für die [akustisch unverständlich]. Sie haben hier praktisch ein Orphan-Phänomen. Jeder Mensch akzeptiert, dass man für Orphans mit anderen Evidenzgraden und Aussagesicherheiten agieren muss, weil die Statistik mit kleinen Fallzahlen einfach nicht so valide Aussagen machen kann wie mit großen. Dieses grundsätzliche Problem wird bei der Lebensqualität aus meiner Sicht genau auf den Punkt gebracht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Darf ich etwas nachfragen?

**Markus Frick:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie haben gesagt, dass Fragebögen für Kinder mit Diabetes nicht validierbar sind. Habe ich Sie richtig verstanden?

**Markus Frick:** Da haben Sie mich nicht richtig verstanden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Könnten Sie das korrigieren, damit ich es richtig verstehe?

**Markus Frick:** Ich habe über die Studie gesprochen, die teilweise auch vor einigen Jahren durchgeführt wurde, in der viele Lebensqualitätsbögen, die inzwischen validiert sind, noch nicht validiert waren. Für die Kinderlebensqualitätsforschung sah es sicherlich viel schlechter aus als jetzt. In 10 Jahren mag es besser sein. Dabei geht es um die Instrumente.

Ich habe über die Studien gesprochen, die gelaufen sind, in denen diese Instrumente zur Anwendung kamen. Dabei sind die Instrumente – das nehme ich an – zur Anwendung gekommen, die zu dem Zeitpunkt vorhanden waren. Sie sind auf Kollektive angewendet worden, die sehr überschaubar groß waren: 20 bis 30 Patienten pro Arm.

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

**Markus Frick:** Dann können Sie mit einem Instrument, egal ob es valide ist oder nicht, gar keine validen Aussagen ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Stopp! Entschuldigung, Herr Frick, aber es gibt doch mehr Kinder in Deutschland mit Diabetes und nicht nur 20 bis 30. Das heißt, man kann in eine solche Studie durchaus mehr Kinder aufnehmen und solche Fragebögen validieren, sodass die Aussagen zuverlässig sind.

(Kopfschütteln von Beate Kretschmer)

**Markus Frick:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist doch möglich.

**Markus Frick:** Es ist theoretisch sicherlich möglich.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Auch praktisch.

**Markus Frick:** Das ist theoretisch sicherlich möglich, jedoch stößt es praktisch sehr schnell an Grenzen, die wir überall in der Gesellschaft sehen. Wir haben hier ein Kollektiv, das viel kleiner ist als das der Erwachsenen und das logischerweise noch in mehrere Subkollektive zu trennen wäre.

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

**Markus Frick:** Wir müssen einfach feststellen: Für diese Kollektive sind die Instrumente offenbar generell nicht so validiert worden wie für die Erwachsenen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, das ist richtig.

**Markus Frick:** Das ist ein grundsätzliches Problem, das an den Kollektiven liegt, an der sehr überschaubaren Anzahl und daran, wie klein diese Kollektive sind.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das bestreite ich eben, denn ich glaube nicht, dass man nicht genügend Kinder mit Diabetes findet, wenn man das wirklich validieren möchte. – Frau Kretschmer.

**Beate Kretschmer:** Noch einmal genau dazu, zum Umfang. Gerade für Kinder aus dem europäischen Bereich gibt es Zulassungsbehörden, die ganz klar sagen: nicht mehr Kinder als notwendig, um die Power einer Studie zu erreichen.

Sie fordern jetzt, dass wir genau diese ethischen Grenzen überschreiten und sagen: Damit alle Parameter, die auch damals nicht vorhersehbar waren ... Das ist wieder der Punkt: Wir können auch nur bedingt in die Glaskugel schauen und prospektiv arbeiten. Wir würden uns damit gegen die ethischen Vorgaben der EMEA wenden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, das stimmt nicht.

**Beate Kretschmer:** Ich glaube, dass es im Interesse der Kinder und Eltern ist, genau das zu tun, was notwendig ist, aber mit Augenmaß.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, das fordere ich nicht. Ich fordere von den Herstellern, dass sie zur Lebensqualität von Kindern mit ihren Produkten zuverlässige Studien machen – auch mit validierten Instrumenten. Das ist meine Forderung. Das haben sie anscheinend nicht gemacht. – Bitte schön.

**Nicole Treptau:** Ihre Forderung in allen Ehren. Aber möchten Sie damit jetzt der Bundesregierung nahelegen, dass die europäisch akzeptierten und für die Kinder nötigen Therapieoptionen, die wir brauchen, nicht bezahlt werden sollen, weil die Validität der Studien zurzeit nicht gegeben ist?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein. Die Fragestellung unseres Berichtes ist ja diskutiert. Das heißt, es geht nicht um eine Empfehlung, was bezahlt werden soll oder was nicht bezahlt werden soll. Es geht um eine Aussage zur Lebensqualität, ob eine Verbesserung der Lebensqualität mit den Insulinanaloga bei Kindern nach wissenschaftlichen Kriterien zuverlässig belegt ist.

Entweder sie ist belegt oder es gibt einen Beleg, dass es nicht so ist, oder wir wissen es nicht, weil die Methoden nicht ausreichend validiert sind. Das wird die Aussage sein. Auf diesen

Punkt beschränken wir uns jetzt. – Bitte schön, auf der rechten Seite gab es eine Wortmeldung.

**Henning Thole:** Frau Kretschmer hatte sich vor mir zu Wort gemeldet. Ich bin nach ihr dran.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole, bitte. Ich weiß die Reihenfolge nicht genau.

**Beate Kretschmer:** Machen Sie erst einmal, Herr Thole.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Fangen Sie einfach an.

**Henning Thole:** Ich habe eine Verständnisfrage. Ich habe gerade wahrgenommen, dass die absoluten Fachleute aus meiner Sicht, nämlich die Kinderdiabetologen, sehr klar sagen, was die Realität ist, um diese Lebensqualitätsdaten zu erfassen. Wir diskutieren nun über die Frage der validierten und der nicht validierten Instrumente, die zur Verfügung stehen.

Wenn ich mir auf Seite 81 Ihres Vorberichts die Suchstrategie anschau, kann ich zumindest auf den ersten Blick nicht feststellen, dass Sie gezielt nach Daten, Studien und Publikationen gesucht haben, die Ergebnisse enthalten, die auch mit validierten Instrumenten gemacht worden sind.

Ich verstehe Ihr Vorgehen so, dass Sie primär nach Studientypen, klinischen Frageworten und Medikamenten gesucht haben. Darüber haben Sie eine Studiengattung gefunden, die Sie auch eingeschlossen haben, nämlich RCTs und dann haben Sie sekundär geschaut, ob in diesen RCTs Lebensqualitätsdaten erhoben worden sind und – wenn ja – mit welchen Instrumenten.

Das heißt aus meiner Sicht, dass systematisch in diesem Verfahren unterlassen worden ist – aus welchen Gründen auch immer –, die Kinderdiabetologen sagen zu lassen: Das ist wichtig, darauf kommt es an. Baut das ein. – Das ist der erste Aspekt, den ich Frau Treptaus Ausführungen entnommen habe. Sie haben bislang anscheinend noch nicht danach gesucht, ob es Daten gibt, die mit validierten Instrumenten erhoben wurden, denn darauf stellen Sie ja primär ab. Hierbei fehlt also Evidenz. Das heißt, Sie hätten danach suchen können, ob es da etwas gibt, um die Antwort auf die Frage der Lebensqualität, die hier scheinbar extrem wichtig ist, ...

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

**Henning Thole:** ... besser darzustellen. Der Bericht hat hier eine große Lücke.

Dann ist immer noch die Frage zu klären, dass darüber hinaus niemand in der Darstellung irgendeinen Fehler in den Bericht hineinschreibt, wenn man einfach sagt: Es gibt darüber hinaus weitere Instrumente, die Sie – aus welchen Gründen auch immer – für nicht validiert halten, die dann aber trotzdem dargestellt werden können, um Therapieeffekte und Therapedimensionen zu beschreiben. Dann kann man letztlich dem Entscheider, der Sie ja

nicht sind, die Evidenz auf den Tisch legen, und zwar in Fächer der Evidenz, um zu sagen: So sieht es aus, und darauf kommt es an.

Aus meiner Sicht hat der Bericht hier eine Lücke. Ich sehe in der Recherche ein Vorgehen, das für mich auch deswegen nicht passt, weil der ursprüngliche Teil dieser Kinderfrage in einem anderen Bericht vom BMG massiv beanstandet und als mit Rechtsmängeln behaftet zurückgewiesen worden ist. Wenn man den alten und diesen neuen Bericht nebeneinanderlegt, ist man völlig erstaunt, dass man im Prinzip das gleiche Vorgehen wiederfindet und kein Quäntchen mehr an Evidenz – quasi Fokussierung bzw. Generierung – darin enthalten ist, um zu anderen Antworten kommen zu können.

Das wollte ich einfach nur zum Ausdruck bringen, weil ich hierin tatsächlich einen schweren Mangel im Bericht sehe, der aus meiner Sicht dem vom BMG gerügten Rechtsmangel überhaupt keine Beachtung schenkt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich möchte hierzu drei Punkte anmerken. Wenn Sie einen Beitrag leisten, brauchen Sie das, was Sie sagen, nicht zu wiederholen. Es reicht vom Gedanken her, wenn es einmal gesagt ist. Das kommt auch an.

**Henning Thole:** Okay.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das Zweite ist: Unser Bericht wird vom Ministerium nicht beanstandet. Er kann auch nicht beanstandet werden, denn er ist nicht Gegenstand der Beanstandung durch das Ministerium. Es handelt sich um den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses, wie Sie wissen.

**Henning Thole:** Korrekt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Drittens. Ich habe etwas nicht verstanden; können Sie das noch einmal ausführen: Wo ist die Lücke? Welche Evidenz haben wir bei Insulinanaloga – es geht ja um den Lebensqualitätsvergleich unter Insulintherapie – übersehen? Was haben wir übersehen? Welche Evidenz haben wir übersehen? – Herr Thole bitte.

**Henning Thole:** Sie sprechen nach meinem Kenntnisstand von validierten Instrumenten, die Sie kennen. Wir haben gerade gehört, dass Sie Mitglied in einer Organisation sind, die sich mit diesen Qualitätsfragebögen beschäftigt. Es muss sich dabei – damit das auch für alle Beteiligten an diesem Tisch klar ist – meiner Kenntnis nach um QOLID handeln, Quality of Life Instruments Database, wo die entsprechenden Lebensqualitätsfragebögen als für die Mitglieder voll zugreifbar hinterlegt sind. Für alle anderen sind, glaube ich, nur Abstracts der Qualitätsinstrumente hinterlegt.

Das heißt, Sie haben einen Überblick über die vorhandenen Instrumente. Soweit ich weiß, ist das IQWiG Mitglied bei QOLID. Sie haben also Vollzugriff auf alle Daten. Das heißt, es wäre für Sie aus meiner Sicht ein Leichtes gewesen zu schauen, wo Sie Studien und

Publikationen finden, in denen Ergebnisse enthalten sind, die mit dort aufgelisteten Instrumenten erhoben worden sind. Das finde ich in Ihrer Strategie nicht.

Wenn es hier aber um Lebensqualität geht, ist die Frage doch wichtig. Man muss doch schauen: Welche Antworten finde ich darauf? – Sie stecken aber auf der RCT-Ebene fest und sagen: Wir suchen nach RCTs und schauen dann in diesen RCTs nach, was da gemacht worden ist. Das schauen wir uns dann an. – Das ist einfach eine Verständnisfrage. Man kann hierbei anders vorgehen, ohne dass man alle Regeln der Wissenschaft über den Haufen wirft.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut, danke schön.

**Henning Thole:** Das ist zumindest meine Meinung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich habe es noch immer nicht ganz verstanden, was und welche Evidenz wir durch diese Strategie übersehen haben.

**Henning Thole:** Publikationen ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie meinen, durch unsere Strategie hätten wir Publikationen über die Lebensqualität und die unterschiedlichen Insulinuntersuchungen übersehen?

**Henning Thole:** Möglicherweise. Da Sie einen Rechercheansatz nicht verfolgt haben, um diese Instrumente zu suchen, würde ich davon ausgehen. Sie laufen zumindest Gefahr, dass es so ist. Ich kann natürlich nicht beweisen, dass Sie etwas übersehen haben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, aber die Möglichkeit klären wir. Das habe ich jetzt verstanden. Okay, danke schön.

**Henning Thole:** Die Möglichkeit besteht, dass das übersehen wurde. Das würde einen inhaltlichen Mangel darstellen.

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

**Beate Kretschmer:** Ich glaube, wir sind uns am Tisch alle einig: Es geht eigentlich darum, die Evidenz, die vorhanden ist, zu zeigen.

Damit ist auch die praktikable Anwendung von Insulinanaloga mit dabei. Da ist die Lebensqualität – wir diskutieren im Augenblick nur über Lebensqualität – ein ganz wichtiger Aspekt. Wenn ich in meine Liste hineinschaue – es geht um eine Kurzzeitstudie, um die Pumpenstudie, um die Tubiana-Rufi-Studie –, sehe ich deutlich, dass es signifikante Ergebnisse im Daily Life gibt. Diese Dinge müssen berücksichtigt werden und sind absolut notwendig. Wir brauchen auch nicht zu wiederholen, dass es sich um eine spezielle Patientenpopulation handelt.

Ich glaube, uns allen fehlt das Bemühen vonseiten der Gutachter bei der Erstellung des Berichtes nach dem Motto: Wir schauen einfach, welche Evidenz es gibt. – Diese Evidenznachweise bzw. das Bemühen darum sehen wir einfach nicht, sondern wir nehmen oft wahr – das ist eine subjektive Wahrnehmung –, dass oft versucht wird zu schauen, warum bestimmte Dinge eben nicht berücksichtigt werden müssen. Das finden wir einfach schade. Wir finden es auch nicht zielführend, an der Stelle die gesamte Evidenz darzulegen.

Ich fände es im Zuge der gesamtheitlichen Diskussion und der wissenschaftlichen Erörterung einfach auch fair, zukünftig daran zu arbeiten, diese Art des Vorgehens und der subjektiven Wahrnehmung beim Leser – wahr ist, was bei B oder beim Leser ankommt – zu vermeiden. Ich glaube, dann hätten wir auch zukünftig weniger Diskurs und würden wahrscheinlich über Dinge reden, die auf den Punkt kommen, und nicht versuchen, gegenseitig Löcher in die Theorien zu bohren.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das war ein sehr grundsätzlicher Beitrag. Wir haben über die Art der Studien, die uns Fragestellungen beantworten, bei der Erörterung und bei den Stellungnahmen zum Berichtsplan diskutiert. Das ist tatsächlich eine sehr allgemeine Frage. Ich glaube nicht, dass wir sie hier vertiefen können: Welche Studienergebnisse sind auf der Basis welcher Studiendesigns noch mit einer kausalen Erklärung des Effektes verknüpfbar? Das ist eine sehr weitgehende Diskussion, die hier jetzt stattfindet und die wir häufig führen.

Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen zum Tagesordnungspunkt 2 „Daten zur Lebensqualität“? – Bitte schön, Frau Mentrup.

**Sabine Mentrup:** Ich möchte noch anmerken, dass hier immer von Lebensqualität gesprochen wird, wir aber auch Therapiezufriedenheit gemessen haben. Gerade in der vorhin schon genannten Studie 1507 wurde ein Fragebogen verwendet, der Therapiezufriedenheit misst. In diesem Fall war das auf die Eltern der zwei- bis sechsjährigen Kinder ausgerichtet. Das heißt, die Fragen lauteten dann eben nicht „Hatten Sie das Gefühl, dass Sie in den letzten Wochen inakzeptabel niedrige Blutzuckerwerte hatten?“, sondern „Haben Sie den Eindruck, dass Ihr Kind in den letzten Wochen inakzeptabel niedrige Werte hatte?“.

Es wäre schon notwendig zu hinterfragen, ob man sich diese Ergebnisse vor diesem Hintergrund nicht noch einmal anschaut. Denn da wird eine Frage zu Hypoglykämie und eine andere zu Hyperglykämie gestellt. Das ist eine ganz konkrete Frage zur Auswirkung der Therapie in der Vergangenheit.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Therapiezufriedenheit ...

**Sabine Mentrup:** Zur Therapiezufriedenheit.

**Moderator Peter T. Sawicki:** ... ist nach unseren Methoden grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt im Gegensatz zu anderen Institutionen. Wir haben das durchaus als patientenrelevant angesehen. Danke schön für den Hinweis.

Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Dann können wir Tagesordnungspunkt 2 abschließen und kommen zum Tagesordnungspunkt 3.

### **Tagesordnungspunkt 3: Postprandiale Gabe**

#### **Unterpunkt 3.1: Bewertung der Studie Tupola 2001**

**Guido Skipka:** Es geht um die Studie Tupola 2001, eine Vergleichsstudie zwischen Lispro- und Humaninsulin. Es handelt sich um eine Cross-over-Studie mit 24 Patienten. Wenn man sich die HbA1c-Ergebnisse ansieht, kommt man zu einer sehr interessanten Fragestellung. Denn dort wurde ein nichtparametrisches Verfahren angewendet – konkret: der Wilcoxon-Test – für verbundene Stichproben für den Unterschied in der HbA1c-Veränderung. Dabei kam ein p-Wert von 0,1 heraus.

Wir haben im Bericht das Ganze parametrisch nachgerechnet und kommen zu einem deutlich signifikanten Ergebnis, was darin begründet liegt, dass der Unterschied zwischen den Gruppen im HbA1c 0,6 Prozentpunkte beträgt; das ist eine ganze Menge. Wir bekommen einen p-Wert heraus, der kleiner als 1 % ist. Man hat also eine starke Diskrepanz, je nachdem, welches Verfahren man anwendet. In einer Stellungnahme der Firma Lilly wurden zwei Punkte kritisiert.

Der eine betrifft eher allgemein die Frage, inwieweit es dem IQWiG gestattet ist, eigene Berechnungen durchzuführen, die so in der Studie nicht geplant waren. Zum anderen wurde gefragt, wie statthaft es sei, konkret bei diesen Daten ein parametrisches Verfahren anzuwenden. Wollen Sie da einsteigen?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wie war unsere Frage an die Firma Lilly?

**Guido Skipka:** Wir halten es für statthaft, das Ganze auch mit eigenen Verfahren in Abweichung zu dem nachzurechnen, was in der Studie geplant ist. Das ist keine Frage von uns, das ist sozusagen die Erwiderung.

Konkret fragen wir: Kann man speziell bei Tupola, bei diesen Daten, parametrisch rechnen? Man muss sich fragen: Welche Gründe sprechen dagegen? Nehmen wir konkret den t-Test als Verfahren, das man hierbei standardmäßig anwendet. Dieser Test setzt eine symmetrische Verteilung voraus. Wenn sie nicht gegeben ist, wird man nichtparametrisch rechnen müssen, um sein Niveau nicht zu erhöhen. Wir sehen allerdings keinen Anhaltspunkt für eine Verletzung der Symmetrie. Deswegen haben wir die Rückfrage: Wo sehen Sie sie?

**Thomas Nickelsen:** Vielleicht kann ich dazu etwas sagen.

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

**Thomas Nickelsen:** Diese Studie ist nun auch schon etliche Jahre alt. Es war eine monozentrische Studie aus Finnland, die von Lilly meines Wissens zwar finanziell unterstützt, aber nicht von Lilly ausgewertet wurde. Das war die Aufgabe des Prüfzentrums;

die haben die Studie sozusagen in eigener Regie durchgeführt. Das war eine relativ kleine Studie mit 24 Patienten.

Wir haben als Firma keinerlei Einfluss auf die Auswertung genommen. Ich habe auch noch einmal in die Originalpublikation geschaut. Darin steht nichts darüber, ob dieses Patientenkollektiv normal verteilt war oder nicht, sodass ich eigentlich der Meinung war, man muss die Auswahl – ich bin kein Statistiker –, ob man parametrische oder nichtparametrische Auswertungsverfahren anwendet, den Prüfern überlassen, die die Rohdaten hatten und die Rohdaten kannten.

Wenn die Prüfer zu dem Schluss gekommen sind, dass hier eine nichtparametrische Auswertung, die immer die sekundäre Herangehensweise ist, notwendig war, kann ich dazu eigentlich nur sagen, dass das bei dieser kleinen Fallzahl plausibel ist. Denn wir wissen alle: Je kleiner die Fallzahl ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Nichtnormalverteilung. Infolgedessen schien es legitim, die Auswahl des Testverfahrens denjenigen zu überlassen, die die Studie durchgeführt haben. Sie haben sich offensichtlich aus guten Gründen für eine nicht parametrische Auswertung entschieden.

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

**Guido Skipka:** Ich würde Ihnen recht geben. Wenn es in der Studie so gelaufen wäre, dass man sich die Daten angesehen hätte, hätte man vielleicht Anhaltspunkte gehabt: Oh, die Verteilungen sind schief. Wir rechnen nichtparametrisch.

Wir haben bei den Autoren nachgefragt, was der Beweggrund dafür war, nichtparametrisch zu rechnen, weil das in der Tat aus der Publikation nicht hervorgeht. Sie sagten, sie hätten das so geplant, weil die Fallzahl der Studie so klein war. Das heißt, offensichtlich hat man das, bevor man die Daten gesehen hat, so festgelegt. Das gilt übrigens nicht nur für den HbA1c. Sie haben generell für alle stetigen Variablen nichtparametrisch gerechnet. Aus diesem Grund sehe ich überhaupt kein Problem, speziell beim HbA1c parametrisch nachzurechnen.

Ich möchte folgende Gründe anführen: Die kleine Fallzahl alleine halte ich als Begründung für nichtparametrische Verfahren nicht für ausreichend. Es gibt eine ganz aktuelle Arbeit von Bland und Altman aus dem „BMJ“, die im April publiziert wurde und nur zwei Seiten umfasst, in der das ein bisschen diskutiert wird. Wenn man zum Beispiel sehr kleine Fallzahlen hat, kann man nämlich mit dem Wilcoxon-Test überhaupt keine Signifikanz mehr erreichen. Das liegt in dem Modell begründet.

Das alleine halte ich als Grund nicht für ausreichend. Aber wenn ich mir jetzt zum einen das Cross-over-Design und zum anderen diesen Endpunkt HbA1c ansehe, sehe ich keine Anhaltspunkte, die dagegen sprechen. Das Cross-over-Design führt erst einmal dazu, dass man eine doppelte Differenzbildung hat. Innerhalb der Periode bilden Anfangs- und Endwert schon einmal eine Differenz. Differenzbildungen führen bekanntlich zu einer

Symmetrisierung von Verteilungen. Im Cross-over-Design wird auch noch pro Patient die Differenz der beiden Perioden gebildet. Das heißt, man hat noch einmal eine Symmetrisierung der Verteilungen.

Wenn man sich andere Studien und auch Cross-over-Studien anschaut, die auch keine größeren Fallzahlen haben, wird in aller Regel beim HbA1c parametrisch gerechnet. Bei anderen Endpunkten mag das anders sein. Also sehe ich auch aus diesem Grund keine Veranlassung dafür anzunehmen, dass wir nicht parametrisch nachrechnen können. Der HbA1c wird meines Wissens in 90 % der Fälle parametrisch ausgerechnet. Der HbA1c ist auch nicht bekannt dafür, dass er besonders schiefverteilt ist.

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

**Beate Kretschmer:** Wie Sie sagen, haben die Autoren das sehr konsistent gemacht, was eine gute Sache ist, weil wir uns wahrscheinlich alle gefragt hätten: Wenn das Eine parametrisch, das Andere wieder nichtparametrisch, das Übernächste wieder parametrisch ist – ist da irgendetwas schief? – So gesehen kann man immer etwas vermuten, wenn irgendetwas nicht stringent durchgeführt wird. Also müssen wir den Autoren an dieser Stelle schon zugutehalten, dass sie sehr konsequent in dem waren, was sie getan haben.

Sie erwähnen jetzt gerade eine neue Publikation. Die Welt ändert sich; darüber sind wir uns alle einig. Zu dem Zeitpunkt, als ich studiert habe, galt für uns immer: Kleine Stichprobenumfänge, so war es auch in Statistikbüchern definiert, sind mit nichtparametrischen Tests zu rechnen. Man hat meistens noch geschaut, wenn es kritisch war: Ist es denn normalverteilt oder nicht? – Wenn wir selber früher Daten ausgewertet haben, hat man sich hingesetzt und es getan.

Wir gehen – ich stimme meinem Kollegen natürlich zu – davon aus, dass die statistischen Verfahren, die die Wissenschaftler in Finnland angewendet haben, schon fundiert sind. Denn sonst kann ich genauso jeden anderen statistischen Test hinterfragen. Sie müssten dann eigentlich auch jede andere Studie oder jedes andere Datenset, das untersucht wurde, genauso untersuchen und sagen: Wenn ich da jetzt einen nichtparametrischen Test angesetzt hätte, was wäre herausgekommen? – Dann sind wir genau beim Datenpicking nach dem Motto – das hat bestimmt jeder von uns im Studium mal probiert: Ich lasse einmal alle statistischen Tests über meine Daten laufen und schaue, wo das Ergebnis herauskommt, das ich brauche. – Dieses Späßchen hat sich, glaube ich, jeder einmal erlaubt. Aber genau das wollen wir nicht.

(Guido Skipka: Ich nicht! – Heiterkeit)

– Gut für Sie. Oder haben Sie noch von Hand gerechnet? Ich hatte schon ein Softwareprogramm, das es mir erleichtert hat.

Ich muss sagen: Für mich ist das sehr konsistent.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie sind ja auch deutlich jünger.

**Beate Kretschmer:** Danke. – Es ist sehr konsistent, was sie gemacht haben. Ich bin der Meinung, man sollte darauf vertrauen, dass die Wissenschaftler richtig gerechnet haben, denn sonst – darin wiederhole ich mich – müssten wir alle Ergebnisse durchdrehen und schauen, was signifikant ist und was nicht. Ich glaube, dann kommen wir zu vielen verschiedenen Ergebnissen und nie auf den Punkt.

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

**Stefan Schinzel:** Ich möchte eine Anmerkung dazu machen. Wenn die Daten normalverteilt sind, sollte ab einer gewissen Fallzahl – so klein ist dieser Cross-over-Versuch nicht – bei beiden Tests etwa dasselbe herauskommen. Die relative Effizienz des Wilcoxon-Tests im Vergleich zum t-Test ist 3 geteilt durch  $\pi$ . Ich kann es nicht auswendig, aber es ist nicht weit von 1 entfernt, vielleicht beträgt sie 95 %. Das heißt, die große Diskrepanz in den p-Werten – Sie sagten 10 % zu 1 % – ist meiner Meinung nach schon ein gewisses Indiz dafür, dass die Normalverteilungsannahme bei den Daten dieser Studie wahrscheinlich nicht erfüllt sein wird.

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

**Guido Skipka:** Zu Ihnen, Frau Kretschmer: Ich kritisiere nicht, was in dieser Studie geplant und ausgewertet wurde. Das ist sicherlich statthaft gewesen und so gelaufen. Nur ist das für uns auch nicht die Frage.

Wenn wir an der Publikation erkennen, dass es Datenpicking, wie Sie sagten, gab, haben wir natürlich ein Problem mit den Daten. Aber das war hierbei nicht der Fall. Wie das in der Studie gemacht wurde, ist wunderbar.

Wir sind bemüht, Meta-Analysen zu machen. Also brauchen wir bei einem solchen Endpunkt so etwas wie Mittelwert und Standardfehler im Minimum. Die bekommt man aus dem nicht parametrischen p-Wert natürlich nicht heraus. Interessanterweise sind aber in der Publikation Mittelwertdifferenzen mit Standardabweichungen angegeben. Jeder, der Statistikbücher gelesen hat, weiß, dass eine Darstellung mit Mittelwert und Standardabweichung natürlich auch nur statthaft ist, wenn die Verteilung halbwegs symmetrisch ist, sonst kann man die Werte gar nicht interpretieren.

Die Werte sind aber in der Publikation so dargestellt, und zwar nur diese Werte. Deswegen sehe ich auch keinen Grund dafür, dass wir sie nicht in die Meta-Analyse packen. Es ist ja nicht so, dass wir hier ein ganz spezielles parametrisches Verfahren verwendet hätten. Wir verwenden das Standardverfahren zum Poolen von solchen Ergebnissen. Dabei kommt eben ein deutlicher Effekt heraus.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut. Der gibt uns zu denken. – Ich lasse noch zwei Wortmeldungen zu. Dann schließe ich den Unterpunkt ab, da ich glaube, dass wir das dann ausreichend diskutiert haben. Bitte schön.

**Thomas Nickelsen:** Ich möchte eine direkte Entgegnung auf Ihre Ausführungen machen. Die Meta-Analyse ist eine zusammenfassende Darstellung dreier Studien. Die Tupola-Studie ist davon die kleinste. In Ihrer Zusammenfassung beschreiben Sie nicht etwa, dass in der Meta-Analyse, also in allen drei Studien zusammen, ein Nachteil für das kurzwirksame Analogon herauskam, sondern dass das nach der parametrischen Nachberechnung eben für diese eine, nämlich für die kleinste dieser drei Studien der Fall war.

Das ist ein wenig befremdend und hat uns dazu geführt, diesen Punkt in unsere Stellungnahme aufzunehmen, dass gerade die mit Abstand kleinste Studie in der parametrischen Nachberechnung im Gegensatz zu allen anderen steht – zu den beiden größeren Studien jeweils für sich betrachtet, aber auch zum Gesamtergebnis der drei gepoolten Studien – und dass diese sekundäre Auswertung dieser kleinsten Studie und dieser einzige negative Befund offensichtlich in Ihrer Gesamtwichtung so herausragend sind, dass dieses Finding sogar in Ihrem Fazit, in der Summary Ihres Berichts, besonders hervorgehoben wird.

Es geht weniger um die Frage der parametrischen Nachberechnung. Natürlich kann man das machen – das ist Ihnen völlig unbenommen. Es geht um die relative Wichtung dieses einen Negativergebnisses in Ihrer Gesamtbetrachtung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Sie haben sich gemeldet, Herr Frick. Bitte schön.

**Markus Frick:** Ich hatte es so verstanden: Sie sagten, Herr Skipka, „geplant“. „Geplant“ hat für mich die Präspezifizierung impliziert; das war prospektiv. Hierbei wurde offensichtlich eine zweite Analyse gemacht – anders als sie vorab präspezifiziert war. Jetzt bekommt man ein anderes Ergebnis heraus, und muss jetzt entscheiden: Wer hat eher recht?

Da ist meine Frage, ob nicht aus Ihrer Sicht und aus Sicht des IQWiG grundsätzlich Antworten auf präspezifizierte Fragen eine höhere Wertigkeit zuzubilligen ist als solchen, die man post hoc definiert hat. Denn das ist eine grundsätzliche Frage, die hier offenbar anders definiert worden ist.

Für mich stellt sich daher eine ganz grundsätzliche Frage. Ich denke, Zweites kann man nur tun, wenn man gute Gründe hat anzuzweifeln, dass das richtig war, was von den Ersten gemacht worden ist. Ich hatte Sie nur so verstanden, dass Sie sagten: Das kann man so machen. Das war ganz okay so. Wir haben es aber einmal anders gerechnet. – Dann würde ich sehr davor warnen, dass man das Erkenntnisniveau von beiden Antworten als gleich ansieht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Skipka dazu?

**Guido Skipka:** Ich finde, man muss unterscheiden: Was wurde in der Studie vorab geplant und durchgeführt? Und was haben wir vorab geplant und durchgeführt? Unsere Regel ist nicht so, dass wir das Verfahren anwenden, was in den Studien geplant worden ist, sondern wir haben unsere Standard-Meta-Analyse-Verfahren. Das ist erst einmal die parametrische Berechnung, so wie das in allen systematischen Reviews gemacht wird. Wenn wir diese Daten finden – wir haben Mittelwerte und Standardabweichungen in der Publikation gefunden –, extrahieren wir diese und packen das in die Meta-Analyse.

Wir haben jetzt das Problem, dass das von der Signifikanzaussage her mit zu dem, was in der Studie präspezifiziert gerechnet wurde, diskrepant ist. Ich gebe Ihnen recht: Man kann sich überlegen, ob statthaft war, was wir gemacht haben. Ich habe die Gründe aufgeführt: Cross-over-Design, Differenzbildung und der HbA1c sowieso. Wir sehen keine Anhaltspunkte dafür, dass das nicht statthaft ist. Statistisch ist natürlich schon interessant, wie es zu dieser Diskrepanz der p-Werte kommt. Wir können sie aber mit den Angaben, die wir haben, nicht lösen.

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

**Markus Frick:** Dazu eine Antwort: Das war ein Missverständnis. Meine Frage war nicht, ob statthaft war, was Sie gemacht haben. Meine Frage war, ob statthaft war, was diejenigen gemacht haben, die es präspezifiziert haben. Meine These ist: Nur dann, wenn das nicht statthaft war, ist es sinnvoll, etwas Eigenes zu definieren, denn ansonsten kommen Sie immer auf einem Erkenntnisniveau heraus, was niedriger ist als das, was vorab spezifiziert war, sodass es im methodischen Sinne sinnlos ist, diese Frage zu stellen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Man muss unterscheiden zwischen dem, was die Studiendurchführenden prospektiv beschreiben, und unseren Methoden. Das ist ja auch prospektiv Beschriebenes; das ist nicht das Gleiche.

**Markus Frick:** Nein, das ist überhaupt nicht das Gleiche, weil Sie es in potenzieller Kenntnis der Daten tun können, wohingegen die, die die Studien planen, es definitionsgemäß nicht in Kenntnis der Daten tun können. Daher ist es eine unterschiedliche Qualität.

Ich verstehe durchaus das Problem von HTA generell, dass es natürlich dem HTA immanent ist, in einer gewissen Weise retrospektiv zu sein. Das ist auch sicherlich ein grundsätzliches Problem, das man einmal ausführlich diskutieren kann. Das will ich hier nicht tun – keine Sorge. Aber grundsätzlich: Wenn ich eine prospektive Festlegung habe – ich habe eine Antwort – und die Festlegung methodisch okay war, dann weiß ich nicht, mit welchem Argument ich sinnvoll mit der Antwort auf eine retrospektiv gestellte Frage, die dann eine andere sein mag, agieren will – sogar so weit, dass sie es offenbar bis ins Fazit findet.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das so zu machen, ist begründungspflichtig. Die Begründung hat Ihnen Herr Skipka gerade geliefert. – Bitte schön.

**Stefan Schinzel:** Ich möchte den Punkt, den ich vorhin gemacht habe, aufgreifen und etwas plakativ formulieren. Wenn ich ein nichtparametrisches Ergebnis habe, das auch noch präspezifiziert war, und ein parametrisches, das davon drastisch abweicht, gibt es starke Gründe, das nichtparametrische Ergebnis ernster zu nehmen, weil die nichtparametrischen Verfahren gegen die Verletzung der Verteilungsannahme mehr oder weniger immun sind.

Ich verstehe natürlich, dass Sie für die Durchführung einer Meta-Analyse auf parametrische Kenngrößen zurückgreifen müssen. Aber von diesen beiden p-Werten ist derjenige des Wilcoxon-Tests – zum einen, weil er präspezifiziert war, zum anderen, weil das nichtparametrische Verfahren das robustere ist – sicherlich ernster zu nehmen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Dazu gibt es keine weitere Wortmeldung. Dann können wir jetzt zur Aussage aus 24-Wochen-Studien kommen.

**Unterpunkt 3.2: Aussage aus 24-Wochen-Studien**

**Regine Potthast:** Unsere Frage richtet sich an die Firma Sanofi-Aventis. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die Möglichkeit der postprandialen Gabe der Insulinanaloga ein besonderer Vorteil sei, und weisen auch darauf hin, dass die Blutzuckerwerte bei postprandialer Gabe zwar höher sind als bei präprandialer Gabe der Insulinanaloga, aber immer noch den Blutzuckerwerten bei präprandial gegebenem Humaninsulin entsprechen. Dazu schreiben Sie – ich zitiere:

„Diese Ansicht wird im Vorbericht des IQWiG geteilt, indem es in der Zusammenfassung der Studien über 24 Wochen konstatiert, dass kurzwirksame Insulinanaloga wirksam und sicher postprandial im Vergleich zu Humaninsulin mit einem Spritz-Ess-Abstand von 15 bis 30 Minuten angewendet werden können.“

Dazu lautet unsere Frage: An welcher Stelle im Bericht wird dies für die Studien über 24 Wochen konstatiert? Oder handelt es sich um ein Missverständnis und Sie meinen dabei eigentlich die Studie mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen?

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

**Johannes Knollmeyer:** Diese Erkenntnis kann man relativ leicht ziehen. Sie machen eine Übersicht der Studiendesigns. In dieser Übersicht der Designs, der einbezogenen Studien, das ist auf den Seiten ...

(Regine Potthast: Seite 28!)

– Es ist dort in der Ecke.

Wenn Sie sich die Beschreibung der Studiendesigns einmal ansehen, sehen Sie: Die Vorgabe in allen Studien, die Sie einschließen, ist für das Analoginsulin „zu den Mahlzeiten“ und für das Humaninsulin „30 bis 15 Minuten vor den Mahlzeiten“. Sie kommen im Gesamtergebnis dazu, dass die HbA1c-Werte – Blutzucker haben Sie nicht untersucht – und die Lebensqualität gleich sind. Das heißt für mich: Bei jeder Injektion spart der Patient mindestens 15 Minuten Wartezeit auf das Essen durch Verwendung eines Analoginsulins. Das zeigen Sie letztlich mit der Zusammenschau dieser Studienergebnisse.

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

**Regine Potthast:** Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass wir den Vergleich von postprandial gegebenen Insulinanaloga zu präprandial gegebenem Humaninsulin zögen.

(Johannes Knollmeyer: Ja!)

Da lautet die Frage: Wie spiegelt sich das in diesen Studien wider, weil in den Studien die Insulinanaloga präprandial gegeben werden?

**Johannes Knollmeyer:** Zu den Mahlzeiten ist die ...

(Thomas Kaiser: Vor! – Regine Potthast: Unmittelbar vor den Mahlzeiten!)

– Unmittelbar vor den Mahlzeiten ist korrekt. In dieser Position korrigiere ich mich in puncto schriftlicher Stellungnahme. Die Vorgabe war konsistent: unmittelbar vor den Mahlzeiten zu den Insulinanaloga und 30 bis 15 Minuten vor den Mahlzeiten für das Humaninsulin bei gleichem Ergebnis.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut, eine Korrektur: nicht post-, sondern präprandial.

**Johannes Knollmeyer:** Unmittelbar vor den Mahlzeiten, ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Präprandial meinten Sie?

**Johannes Knollmeyer:** Ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Okay, gut. Dann werden wir das so korrigieren. Danke schön. – Ist das damit geklärt oder gibt es noch eine Frage?

**Regine Potthast:** Ich habe dazu noch eine Nachfrage, und zwar an die Firma Novo Nordisk zur Studie 1507. Im Studienbericht steht an mehreren Stellen, dass die Insulinanaloga präprandial gegeben würden. An einer Stelle findet man die Angabe „falls notwendig, auch postprandial“. Wir haben das so gesehen, dass es primär präprandial gegeben wird und auch der Großteil der eingeschlossenen Patienten die Insulinanaloga präprandial erhält. Die Frage lautet: Haben Sie eine Übersicht darüber, wie viele Patienten die Insulinanaloga in dieser Studie postprandial erhalten haben bzw. wie groß der Anteil war?

**Til Rendschmidt:** Die habe ich ad hoc natürlich nicht. Wenn Sie solche Fragen haben, wäre es in der Tat günstiger, sie nicht gerade am Freitagabend vor dem Wochenende zu bekommen. Denn dann könnte man im Sinne einer Ergebnisfindung dazu beitragen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Rendschmidt, die Zeit läuft ja noch. Das heißt, Sie können uns das noch mitteilen. Das ist ja nicht das Problem.

**Til Rendschmidt:** Es wäre aber günstiger gewesen, wenn man es im Bericht klären wollte, dass man das dann auch an dieser Stelle richtig machen kann.

Natürlich wird das Insulin im Rahmen der normalen Zulassung gegeben, nach der es eben präprandial zu verabreichen ist und eben auch, wenn es angezeigt ist – besonders bei Kindern ist es häufiger sinnvoll, erst einmal abzuwarten, wie viel gegessen worden ist –, es dann

postprandial zu tun. Die genauen Zahlen und die Frage, ob es genau erfasst worden ist, müsste ich nachsehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wenn Sie das tun und es uns mitteilen, wäre das ganz nett. Danke schön. – Gibt es weitere Stellungnahmen? – Bitte schön.

**Nicole Treptau:** Ich würde gerne an dieser Stelle die Punkte TOP 2 und TOP 3 verbinden, weil über uns Kinderdiabetologen die Lebensqualität hineinspielt. Die Studien zeigen, wie die Werte nach 2 Stunden sind. Da unterscheiden sich Analog- und Humaninsuline in den verschiedenen Studien oder auch nicht.

Aber wie ist die Lebensqualität für das Kind, das nach der Gabe von Humaninsulin nach 2 Stunden erst einmal eine Zwischenmahlzeit essen muss, und zwar vollständig und abhängig von der nächsten Bewegung? Das macht nämlich in der Praxis die Lebensqualität der Kinder aus. Dazu finden wir keine Studien; das werden wir nirgendwo finden.

Bei diesen Studien, die danach gefragt haben – nicht validiert und nicht nach Ihren Kriterien – kommen aber diese Ergebnisse heraus. Das ist vor allen Dingen in den Studien der Fall, die nicht eingeschlossen wurden, weil sie nicht randomisiert waren bzw. weil es sich nicht um 24-Wochen-Studien handelte.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Bitte schön, Herr Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Dazu habe ich eine Nachfrage, weil Sie gerade die Tagesordnungspunkte 2 und 3 verbinden. Die Studie 1507 ist die einzige Studie, die über einen etwas längeren Zeitraum geht, in der tatsächlich zumindest die Möglichkeit bestand, wie es gerade geschildert wurde, auch postprandial zu geben. Im Grunde genommen war, wie gesagt, nach der Zulassung die präprandiale Gabe vorgesehen, jedoch bestand auch die Möglichkeit, postprandial zu geben.

In dieser Studie ist, wenn auch nicht validiert, zumindest die Therapiezufriedenheit, wenn auch nicht die Lebensqualität, erhoben worden. In dieser Studie zeigt sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich dieser Therapiezufriedenheit, was die prä- oder postprandiale Gabe des Insulinanalogons versus Humaninsulin mit Spritz-Ess-Abstand angeht. Würden Sie darin denn den Beleg sehen, dass es keinen Vorteil hinsichtlich der Therapiezufriedenheit hat? Sollten wir diese Daten so interpretieren, obwohl sie nicht validiert sind?

**Nicole Treptau:** Ich habe doch gerade verstanden, dass wir die Zahlen gar nicht haben, welche postprandial, wie viele ...

**Thomas Kaiser:** Nein, aber das war grundsätzlich in dieser Studie möglich – unabhängig davon, wie viele das dann tatsächlich waren. Das war die einzige 24-Wochen-Studie, in der das gemacht worden ist. Würden Sie dafür plädieren, dass wir die Daten so interpretieren,

dass das eigentlich ein Beleg dafür ist, dass es bezüglich der Therapiezufriedenheit keinen Unterschied gibt – auch wenn man es postprandial anwendet?

**Nicole Treptau:** Nein, wenn der einzige Fakt ist, dass das eine 24-Wochen-Studie ist, kann das nicht der Beleg dafür sein.

**Thomas Kaiser:** Aber würden Sie dann die Daten ausblenden?

**Nicole Treptau:** Nein, die würde ich mit all den Studien zusammenfassen, die weniger als 24 Wochen liefen und die dann positive Ergebnisse brachten. Davon haben wir eine ganze Menge.

**Thomas Kaiser:** Mir ist nicht bekannt, wie viele das sind.

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

**Beate Karges:** Ich möchte auf unsere neue S3-Leitlinie hinweisen, die von der Fachgesellschaft unter Supervision vom ÄZQ erstellt wurde, dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin, in der alle zitierte Literatur und die Bewertung der Insulinanaloga abschließend von der Fachgesellschaft bewertet werden. Hierbei wird jede Literatur gemäß der Evidenzklasse gelistet. Hierbei werden Literaturen zitiert, die sich aus Studien ergeben, die kürzer als 24 Wochen sind, die aber zeigen, dass die Verwendungen von kurzwirksamen Insulinanaloga nicht schlechter als die Verwendung von Humaninsulin sind. Sie zeigen vor allem, dass die postprandiale Gabe gerade bei Kleinkindern ein großer Vorteil ist: für das Kind, für das Individuum und für die Familie.

Ich möchte einen ganz wichtigen Punkt, der vorhin schon anklang, noch einmal betonen. Unter dem allgemeinen Aspekt Evidenz versteht man ja üblicherweise die wissenschaftliche Evidenz, die Bewertung des Patienten und des Therapeuten. Die Gesamtschau dieser drei Gruppen nennt man klinische Expertise. Das wird eigentlich für Entscheidungen zugrunde gelegt. Das, was Sie heranziehen, ist ausschließlich die wissenschaftliche Evidenz, die im Kindes- und Jugendalter nicht für alle Bereiche geleistet werden kann.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Ich habe dazu eine konkrete Nachfrage. Sie haben gesagt, Sie hätten die gesamte Literatur berücksichtigt. Jetzt ist es folgendermaßen: Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Insulinanaloga liegen ausschließlich noch unpublizierte Studien über 24 Wochen vor, die wir identifiziert haben.

**Beate Karges:** Ja.

**Thomas Kaiser:** Hatten Sie denn bei der Erstellung der S3-Leitlinie Zugriff auf die Studienberichte dieser Studien?

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

**Beate Karges:** Wir haben dort auch Literatur verwendet, die sich auf kürzere als 24-Wochen-Studien bezieht.

**Thomas Kaiser:** Das haben wir auch.

**Beate Karges:** Ich kann Ihnen genau erklären, warum dies der Fall war: weil sich die Kinder in ihrer Entwicklung so schnell verändern, dass Sie ein anhaltendes Studienprotokoll, das 6 Monate dauert, kaum realisieren können, denn in dieser Zeit wächst das Kind und hat sehr viele Veränderungen in seinem täglichen Alltag. Das ist nicht zu vergleichen mit einem Erwachsenen, der einen gleichmäßigen Lebensrhythmus hat, sondern jeder Tag ist praktisch anders. Es ist schwierig, über 24 Wochen gleichmäßige Studienbedingungen zu haben. Selbst wenn man sie hätte, würden sie nicht den Lebensalltag reflektieren.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Entschuldigung, aber die Frage war eine andere. Die Frage war, ob Sie die unpublizierten Daten bei der S3-Leitlinie berücksichtigt haben.

**Beate Karges:** Unpublizierte Daten nicht.

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

**Johannes Knollmeyer:** Ich möchte auf die Größe der Studie 1507 hinweisen. Wenn nur ein Teil der Kinder die Möglichkeit hatte, postprandial zu spritzen, kann ich aus diesem kleinen Kollektiv natürlich keine Unterschiede in den Lebensqualitäts- und Therapiezufriedenheitsfragebögen ableiten.

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

**Til Rendschmidt:** Ich möchte generell zu dem Thema ergänzen, dass es grundsätzlich nicht um „immer postprandial“ oder „immer präprandial“ geht. So etwas wird selbstverständlich individuell je nach Situation vom Kind bzw. von den Eltern für das Kind gewechselt – je nachdem, wie es denn isst. Manchmal essen Kinder auch auf, aber das tun sie auch nicht immer. Man kennt sein Kind und weiß, wie es isst. Deswegen merke ich gerade, dass diese kategorische Diskussion bzw. dieses Verwenden von präprandialer oder postprandialer Injektion ein bisschen an der therapeutischen Wirklichkeit vorbeigeht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das muss man im Studiendesign nicht unbedingt so abbilden. Man kann ja sagen, dass man in dem einen Studienarm die postprandiale Gabe zulässt und im anderen nicht. Dann kann man das sehr wohl vergleichen. Das muss nicht so kategorisch sein. Wenn ein solches Studiendesign so beschrieben ist, dann ist es natürlich lebensfremd, denn dann würde man Leute zwingen, gegebenenfalls in einem bestimmten Zustand Dinge zu tun, die nicht den Therapieanforderungen in diesem Fall entsprechen. Das muss man aber nicht unbedingt so machen.

**Thomas Kaiser:** Das gilt natürlich auch für den Spritz-Ess-Abstand bei Humaninsulin.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das gilt für alles; das ist klar. Dafür, dass die Studien nicht so lebensnah gemacht sind,

(Thomas Kaiser: Das ist das Problem!)

müssen Sie sich bitte an die eigene Nase fassen. Das können wir nicht verantworten. Denn Sie haben die Studien gemacht. – Herr Thole.

**Henning Thole:** Das heißt aber, Herr Sawicki, dass man in letzter Konsequenz den Bericht auch lebensnaher formulieren könnte. All das ist jetzt das Spiegelbild dessen, was Sie gerade gesagt haben.

Die Kinderdiabetologen haben mir klar gesagt: Es gibt ganze Evidenzwälder,

(Heiterkeit)

die zur Verfügung stehen, um Fragen zu beantworten, die einfach nicht da sind. Wir gehen auf einem ganz anderen Weg durch diese Landschaft. Sie schauen eben nur auf die RCTs. Wir könnten diesen Bericht lebensnaher ausgestalten. Wie das geht, haben die Kinderdiabetologen jetzt schon mehrfach sehr klar in den Raum gestellt.

Das möchte ich einfach so feststellen, denn ich möchte Ihnen damit nicht widersprechen. Was Sie gerade gesagt haben, ist nur eine Seite der Medaille.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, aber die eine Seite der Medaille ist richtig. Dass es eine andere gibt, ist unbenommen. Das heißt, Sie können mir da nicht widersprechen. Die Studien sind nicht optimal.

(Henning Thole: Natürlich kann ich Ihnen widersprechen!)

– Nein, aber nicht begründet widersprechen.

(Henning Thole: Ich kann sehr begründet widersprechen!)

Die Studien sind suboptimal und nicht adäquat lebensnah durchgeführt. Wir wünschen uns bessere Studien. Denn die Berichte werden umso besser, je besser die Studien sind. Wir können keinen lebensnahen Bericht machen, wenn es dafür keine zuverlässige Evidenz gibt, die lebensnah erhoben wird. Das ist die Form.

**Henning Thole:** Sie verknüpfen jetzt „zuverlässige Evidenz“ mit „lebensnah“.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Zuverlässige Evidenz bei lebensnahen Aussagen.

**Henning Thole:** Es gibt genügend Literatur, die sagt, dass bestimmte Fragestellungen eben nicht in beliebigen Evidenzstufen abgebildet werden können. Ich glaube, der Punkt ist klar.

Aber ich nehme aus der vorherigen Diskussion einen interessanten Punkt mit. Ich habe Folgendes begriffen: Auch wenn Studien prae hoc spezifiziert worden sind – das habe ich vorhin mitgenommen –, ist es für Sie in Ihrem Standardvorgehen so, dass Sie erst einmal Ihre Methodik anwenden – unabhängig davon, was prae hoc definiert war – und machen, was Sie wollen.

Ich denke, wenn man per se bei den Studien sagt: „Wir haben jetzt Daten und machen, was wir wollen – unabhängig vom Protokoll“, was ja das Gleiche ist – Studie versus Ihre Nutzenbewertung –, dürften Studienautoren das jetzt auch machen – nach dem Motto: Was wir im Protokoll geschrieben haben, ist egal, denn jetzt können wir es ja so auswerten. – Dieses Vorgehen proklamieren Sie für Ihre Nutzenbewertung, wenn gesagt wird: „Unser Standardvorgehen ist ...“ Das wurde vorhin so gesagt. Sie hatten, das muss ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole, es hat keinen Sinn, dass Sie uns provozieren. Hören Sie doch einfach auf. – Hat sich irgendjemand gemeldet, der einen validen Beitrag leisten möchte?

(Henning Thole: Das war valide!)

Bitte schön.

**Thomas Nickelsen:** Ich möchte auf die Wortmeldungen der beiden Kinderdiabetologinnen zurückkommen und eine Frage stellen. Ich bin kein Kinderdiabetologe, habe aber durchaus nachvollziehen können, warum für Kinder Langzeitstudien von einem halben Jahr oder mehr a) praktisch schwer durchführbar sind, b) für die Kinder offensichtlich kaum zumutbar sind und c) vielleicht auch in der Aussagekraft eingeschränkt sind, weil sich die Kinder in einem längeren Zeitraum ändern.

Daraus würde sich natürlich die Frage an das IQWiG ableiten, warum Sie zumindest in Ihrer Bewertung von Kindern nicht einmal von dem ursprünglich willkürlich festgelegten Minimalzeitraum von 24 Wochen Studiendauer abzurücken bereit sind. Es scheint ja andere Studien zu geben von kürzerer Dauer, die in Ihrem Bericht nicht berücksichtigt worden sind.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Doch, auch in dem ersten Bericht haben wir uns dazu geäußert. Die Diskussion des Berichtsplans haben wir bereits geführt. Das können wir jetzt nicht noch einmal wiederholen. – Herr Richter.

**Bernd Richter:** Die relevante Frage ist, ob etwas schwer ist oder ob etwas unmöglich ist. Selbstverständlich kann man Pragmatic Trials auch in der Primärversorgung in diesem Patientenkollektiv durchaus machen. Das wäre auch im Sinne der Safety-Aspekte einer langjährigen Gabe von Insulinanaloga, die bisher immer noch nicht adäquat abgeklärt ist,

durchaus wünschenswert. Ich könnte mir vorstellen, dass das auch vonseiten der Kinderdiabetologie gewünscht wäre. Dass das schwierig ist, ist klar. Aber es ist nicht unmöglich. Man könnte solche Studien durchaus machen, wenn man sie mit einfachen, ganz zentralen Fragestellungen untersuchen würde. Dann wäre es gerade interessant, die verschiedenen Lebenssphären bei den Kindern und Jugendlichen längerfristig zu untersuchen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Bitte schön, Frau Karges.

**Beate Karges:** Es gibt eine Auswertung aus den DPV-Daten, die von Gerstl und Rosenbauer 2008 publiziert worden ist, European Journal of Pediatrics, die zeigt, dass sich die HbA1c-Werte der Kinder in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert haben. Die Zahl der Kinder, die einen HbA1c unter 7,5 % haben, ist von 25 % auf über 45 % angestiegen. Gleichzeitig ist die Zahl der sehr schlecht eingestellten Kinder mit Diabetes in dieser Zeit ebenfalls abgefallen.

Das geht mit der zunehmenden Verwendung von Insulinanaloga und dem Einsatz von Insulinpumpen einher. Das ist also zumindest zeitlich assoziiert. Insofern haben wir hier ein Instrument, die DPV-Datenbank, um längere Zeiträume zu untersuchen. Das kann man natürlich noch ergänzen mit validierten Lebensqualitätsfragebögen, die aber natürlich völlig altersspezifisch sein müssen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielen Dank. – An dieser Stelle möchte ich, wie auch bei anderen Fragestellungen, dringend davor warnen, dass man zu früh aufgibt und sagt: Diese Population ist so schwer zu untersuchen, dass man das ärztliche Vorgehen nicht auf valide Daten stützen kann.

Wir hatten das auch bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen. Dabei wurde auch behauptet, das gehe gar nicht. Es kann sein, dass es schwer ist. Aber zu früh aufzugeben, ist zum Nachteil der Qualität der Medizin. Es ist ganz gut, wenn man miteinander Anstrengungen unternimmt und zuverlässige Daten hat. Das sage ich, damit es nicht so im Raum stehen bleibt, dass das nicht gehe. Man kann auch mit Kindern zuverlässige Daten erheben und sollte sich darum bemühen.

Damit schließen wir den Tagesordnungspunkt 3 ab.

#### **Tagesordnungspunkt 4: Subgruppenergebnisse aus Studien mit hoher Patientenzahl**

**Regine Potthast:** Wir haben eine Frage zu einem speziellen Argument, das Prof. von Lilienfeld-Toal von DDB in seiner Stellungnahme anbringt. Sie schreiben – ich zitiere:

„Die Unterschiede zwischen Humaninsulin und den Analoga sind offensichtlich nicht in den Studien, die Sie eingeschlossen haben, abgebildet. Es ist bekannt, dass derartige Studien, die große Zahlen von Patienten einschließen, Unterschiede in Subgruppen verwischen.“

Unsere Frage lautet, inwiefern in Studien mit hohen Patientenzahlen Unterschiede zwischen Subgruppen Ihrer Meinung nach verwischt werden.

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

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Ich finde witzig, dass Sie das zurückfragen. Denn es ist doch offensichtlich, wenn Sie große Patientenzahlen haben, in denen sich verschiedenste Individuen bzw. Patientensubgruppen verbergen, und wenn für eine Subgruppe ein Defekt durch die Medikation erzeugt wurde, für den Rest der untersuchten Patienten nicht, dass das verwischt bzw. dass der Unterschied verschwindet.

Sagen wir einmal Folgendes: 25 % der Patienten haben eine bestimmte Eigenschaft, die dazu führt, dass das Medikament sehr gut wirkt.

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

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Also ein positiver Effekt. Bei 75 % der untersuchten Individuen wird kein Effekt erzeugt. Dann wird praktisch der Effekt im Mittelwert um 75 % reduziert. Das ist dadurch so gedrückt, dass der Unterschied zwischen den Untersuchten nicht mehr signifikant ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** In der Gesamtgruppe?

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** In der Gesamtgruppe, ja.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber trotzdem kennt man die Untergruppe, die Subgruppe.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Sie können die Subgruppeneffekte nur dann erkennen, wenn Sie die zu Beginn der Studie identifizieren.

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

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Wenn Sie aber große Kollektive verwenden und gar nicht wissen, welche Subgruppen profitieren, geschieht es ja nicht.

Ich will darauf hinaus, dass es Individuen gibt, die sehr gut auf eine Maßnahme ansprechen. Aber die dazugehörigen großen Studien verpassen das, weil wir uns nicht klar sind, wie wir die definieren wollen.

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

**Thomas Kaiser:** Meine Frage dazu lautet: Was hat das mit der Studiengröße zu tun?

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Je mehr Patienten eingeschlossen werden, umso größer ...  
Nein, das stimmt nicht.

**Thomas Kaiser:** Das ist doch genauso.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Auch bei kleinen Gruppen könnte es natürlich sein, dass man 3 Patienten hat, die ansprechen, und 7 Patienten, die schlechter ansprechen.

**Thomas Kaiser:** Das Entscheidende ist doch, dass Sie mit den großen Studien überhaupt erst in der Lage sind, Subgruppeneffekte aufzudecken, nämlich dann, wenn Sie das untersuchen können.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Wenn wir sie vorher definieren, ja.

**Thomas Kaiser:** Deswegen haben wir Ihr Argument nicht verstanden.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Ja.

**Thomas Kaiser:** Das hat also mit der Studiengröße offensichtlich nichts zu tun.

**Hermann von Lilienfeld-Toal:** Okay. Nein, das Phänomen gilt eigentlich für jede Studie. Das ist richtig.

**Thomas Kaiser:** Okay.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Damit ist TOP 4 abgeschlossen.

**Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes**

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gibt es hierzu Wortmeldungen? – Mir liegt nun eine Rednerliste mit 4 Wortmeldungen vor. Bitte schön.

**Markus Frick:** Zunächst einmal möchte ich meine Freude darüber zum Ausdruck bringen, dass Sie die Änderungen, die wir in der Diskussion zum Berichtsplan angesprochen hatten, umgesetzt haben. Dabei ging es darum, dass nur von Effektmodifikatoren und nicht mehr von Subgruppenmerkmalen die Rede war. Das ist jetzt sprachlich berücksichtigt, was ich sehr gut finde.

Der Punkt war, dass sonst eventuell eine Vermischung stattfindet, dass man denkt, dass die Regeln für Subgruppenanalysen wohl definiert sind, was aber für Effektmodifikatoren nicht in der Weise der Fall wäre. Das ist also erst einmal ein positives Feedback. Vielen Dank, dass Sie das aufgenommen haben. Ich denke, das ist auch in Zukunft für alle Berichte sinnvoll.

Der zweite Punkt ist, dass ich noch einmal auf die Vorgeschichte dieses Berichtes zurückkommen wollte, der ein Zusatzbericht zu einem Bericht für alle Menschen ist. Er hat dann eine Umsetzung durch den G-BA erfahren, die nicht beanstandet worden ist unter der Maßgabe der Nichtanwendung auf Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Als Folge daraus hat der G-BA, wenn ich es richtig verstehe, den Auftrag für diese Bewertung erteilt. Da sehe ich grundsätzlich schon wieder ein Problem, dass der wesentliche Grund dieser Beanstandung ... Das war auf G-BA-Ebene. Aber das hier ist jetzt Folge dieser Beanstandung oder Nichtbeanstandung unter der Maßgabe. Sie ist im Wesentlichen erfolgt wegen Unzumutbarkeit der Umstellung für Kinder im Unterschied zur Zumutbarkeit der Umstellung bei Erwachsenen. Die Beanstandung oder Nichtbeanstandung stellt relativ klar heraus, dass für Kinder diese Umstellung nicht zumutbar sei, weswegen der Beschluss nicht verhältnismäßig und damit juristisch zu beanstanden sei. Das ist, glaube ich, die Argumentationskette.

Wir hatten, als es um den Berichtsplan ging, darüber diskutiert, wie man diese Zumutbarkeit empirisch als wissenschaftliche Fragestellung angehen kann. Dabei ging es auch um qualitative Forschungsansätze usw. Die Erinnerung daran ist bei mir noch relativ lebendig, gerade wenn ich in diesem Raum an derselben Stelle sitze und mich jetzt schon déjà-vu-artig dasselbe erzählen höre. Ich finde es nur in dem Bericht nicht wieder.

Ich möchte an dieser Stelle, weil auf Ebene der Vorberichte durchaus noch methodische Änderungen eingepflegt werden, noch einmal zu bedenken geben, dass der Bericht, wenn er diese methodischen und wissenschaftlichen Aspekte ausblendet, eigentlich den G-BA vor eine große Herausforderung stellt, auf Basis dieses Berichtes etwas zu formulieren, was dann nicht vom Ministerium notwendigerweise unter Zugrundelegung derselben Kriterien wieder

beanstandet werden müsste. Auch qualitative Forschungsansätze sind ja wissenschaftliche Ansätze.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Das würde sich mehr an die Umsetzung hinterher auf der G-BA-Ebene ...

**Markus Frick:** Nein, der G-BA macht nach seiner Verfahrensordnung lediglich eine Plausibilitätsprüfung dessen, was Sie liefern. Ihre inhaltliche Verantwortung ist sehr hoch. Ich denke, in diesem Kontext müssten Sie dem eigentlich entgegenkommen bzw. hätten Sie die Möglichkeit, dem entgegenzukommen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, aber wir haben jetzt nicht die Fragestellung bearbeitet, inwieweit sich Umstellungen von Insulinanaloga auf Humaninsulin und umgekehrt nachteilig auf Kinder auswirken. Man könnte zum Beispiel implizit den Vorschlag aufgreifen und sagen, dass der G-BA beschließen möge, dass keine Neueinstellung der Kinder auf Insulinanaloga erfolgt. Damit ergibt sich kein Problem der Umstellung.

**Markus Frick:** Was ein abweichender Beschluss wäre.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das wäre ein abweichender Beschluss.

**Markus Frick:** Es wäre einem wie auch immer geartetem Beschluss natürlich sicherlich dienlicher, wenn Sie diese spezifische Frage auch im Rahmen der wissenschaftlichen Bewertung zum Gegenstand machen würden.

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

**Markus Frick:** Was Ihnen ja freisteht. Sie erhalten einen relativ unspezifischen Auftrag, den Sie dann in einer Art internen Scopings, wenn ich die Verfahrensordnung richtig lese, zwischen IQWiG und G-BA ausarbeiten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es geht schon um die Bewertung des Nutzens von Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin bei Kindern. Das heißt, es geht nicht um die Bewertung des Nutzens bzw. des Schadens beim Umstellen von verschiedenen Insulinen. Das wäre schon ein anderer Auftrag. – Frau Karges, bitte.

**Beate Karges:** Ich richte eine Frage an Sie: Andere nationale Gremien wie zum Beispiel das NICE kommen in ihrer Bewertung zu einem anderen Ergebnis als Sie in Ihrem Bericht. Können Sie uns das irgendwie erläutern?

**Moderator Peter T. Sawicki:** NICE geht anders vor. NICE geht direkt von einer Wirtschaftlichkeit aus. Das heißt, es prüft nicht primär den Nutzen. Wir haben die Wirtschaftlichkeit gar nicht beachtet, also die Kosten-Nutzen-Analyse zum Beispiel nicht

geprüft. NICE geht methodisch etwas anders vor und schaut, ob die Preise unter einer bestimmten Grenze liegen. Das ist im Wesentlichen einer der Unterschiede.

**Henning Thole:** Ich muss korrigieren, was Sie gerade gesagt haben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Moment.

**Henning Thole:** Das NICE geht natürlich hin und bewertet den Nutzen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber Sie sind nicht auf der Rednerliste. – Herr von Lilienfeld-Toal.

**Herrmann von Lilienfeld-Toal:** Herr Sawicki, die gute Protokollierung hat wirklich etwas für sich.

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

**Herrmann von Lilienfeld-Toal:** Bei der letzten Diskussion zu diesem Punkt hatte ich vorgeschlagen, dass Blutzucker als eigenständige Zielgröße mit eingeführt wird, und Sie haben geantwortet: „Ihren Vorschlag haben wir aufgenommen.“ Ich vermisste aber den Blutzucker in den Zielgrößen in der jetzigen Auflage des Vorberichtes. Das ist schade.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wenn wir die Vorschläge hier hören, heißt das nicht, dass diese Vorschläge, die Sie vorbringen, in jedem Fall umgesetzt werden.

**Herrmann von Lilienfeld-Toal:** Das ist schade. Blutzucker hätten Sie ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir haben Ihren Vorschlag aufgenommen. Wir diskutieren Ihre Vorschläge, wobei auch die Möglichkeit der Nichtberücksichtigung besteht.

**Herrmann von Lilienfeld-Toal:** Aber das ist sehr schade. Dadurch gehen dann Gesichtspunkte verloren.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, das ist Ihre Einsicht. Das stimmt. – Herr Schinzel.

**Stefan Schinzel:** Ich habe eine Frage zu den Sensitivitätsanalysen. Sie sind bei dem HbA1c, also bei der Bewertung der Wirksamkeit, in der misslichen Lage, dass Sie teilweise nur deskriptive Statistiken am Ende der Studien haben, teilweise stehen Ihnen auch die Differenzen zur Baseline zur Verfügung.

Sie erwähnen jetzt, dass Sie eine Sensitivitätsanalyse gefahren haben, um darzulegen, dass diese beiden Maße gleichermaßen geeignet sind, die gute Blutzuckereinstellung zu dokumentieren, schreiben aber gleichzeitig, dass diese Sensitivitätsanalyse, die wohl auf den Studien 060 und IOBJ beruht, nicht dargestellt ist.

Ich würde mir für den Abschlussbericht wünschen, dass man diese Untersuchungen, die Sie zu dieser Frage gemacht haben, auch nachlesen könnte.

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

**Johannes Knollmeyer:** Ich möchte zwei Punkte ansprechen. Der erste Punkt ist eine Frage des Vorgehens: Berichtsplanung, Vorbericht, Abschlussbericht. Unter dem Kapitel „Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse“ haben Sie nach der Berichtsplanung prozentuale Grenzen eingefügt, die die Berücksichtigung bzw. Nichtberücksichtigung der Ergebnisse nach sich ziehen.

Der Wunsch ist natürlich, dass das künftig schon in den Berichtsplänen festgeschrieben wird, damit wir es miteinander diskutieren können. Für die Grenzziehung hätten wir auch gerne eine Quelle, auf die Sie sich stützen, wenn Sie die auf die Art und Weise verwenden.

Eine zweite Anregung geht in die folgende Richtung: Studienabbrecher haben auch etwas mit Studiendauer zu tun. Bei Langzeitstudien kann so eine Grenze natürlich unangemessen hoch sein, bei kürzer laufenden Studien ist sie vielleicht sogar zu niedrig. Das würde ich an dieser Stelle auch gerne von Ihnen kommentiert bekommen.

Der zweite Punkt ist eher genereller Natur. Wir werden ja in allen Ländern dazu aufgefordert, unsere Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen zuzulassen. Das tun wir mit nicht ganz geringem Aufwand. Die Frage der Sinnhaftigkeit einer Berichterstattung für diese Teilkollektive unter den gleichen Maßgaben, die für Erwachsene angelegt werden, möchte ich noch einmal sehr deutlich ansprechen und zur Diskussion stellen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dann wird die Diskussion aber länger dauern. Ob für Kinder andere bzw. niedrigere Qualitätsanforderungen an Studien gelten sollen ...

**Johannes Knollmeyer:** Andere Zielgrößen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Andere Zielgrößen? – Keine Frage, natürlich.

Das aber hier zu diskutieren, wird vielleicht den Rahmen sprengen und auch ein bisschen über das Thema hinausgehen. Das ist aber ein interessanter Punkt. Ich will nicht sagen, dass das nicht interessant wäre, sondern ich bin nicht sicher, ob wir das innerhalb der verbleibenden Zeit ausdiskutieren können.

**Johannes Knollmeyer:** Ich möchte einige Bemerkungen dazu machen: Wenn ich mich recht erinnere, hatte es ja das Bemühen außerhalb des IQWiG gegeben, in einem separaten Treffen diese Fragestellung zu diskutieren. Es war leider nicht möglich, die Beteiligten an einen Tisch zu bekommen. Weil wohl letztlich klar gewesen ist, dass die Frage der Vorfestlegung von Zielgrößen ein schwierigeres Unterfangen ist, war ein Versuch gestartet worden, das in einem anderen Setting zu machen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, aber das Setting, wie wir unsere Berichte erstellen, ist festgelegt. Davon können wir nicht ohne Weiteres abweichen, sondern es gibt ein Stellungnahmeverfahren zu unserem vorläufigen Berichtsplan. Es wird dann diskutiert, und da kann man alles einbringen. Es geht nicht, dass andere Gremien und andere Strukturen damit befasst werden, die dann davon abweichen und nicht durch unsere Methoden gedeckt sind. Das geht nicht. Das können wir nicht machen.

**Johannes Knollmeyer:** Ich hatte noch eine zweite Frage.

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

**Johannes Knollmeyer:** Auf die Frage der Bewertung der Verzerrungspotenziale habe ich noch keine Antwort erhalten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, das machen wir.

**Johannes Knollmeyer:** Okay.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Thole, Sie wollten etwas zum Vorgehen von NICE sagen?

**Henning Thole:** Das hatte ich vorhin schon gesagt. Vielleicht können Sie das einfach an die richtige Stelle im Protokoll kopieren.

Ich möchte gerade Folgendes sagen: Es gibt sehr wohl in Ihrem Vorgehen eine Möglichkeit zur Konkretisierung von Aspekten des Auftrages. Nach meinem Kenntnisstand wird das nicht konsistent in allen, aber in einigen Aufträgen zum Beispiel mit Patientenvertretern durchgeführt, sodass es im Rahmen der Berichtsplanformulierung zu Treffen mit Patientenvertretern kommt, also vom IQWiG mit Patientenvertretern, um Aspekte zu konkretisieren.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Darf ich Sie kurz unterbrechen? Nicht Patientenvertreter, sondern konkret Betroffene.

**Henning Thole:** Betroffene Patienten sogar.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nicht Vertreter, also nicht diejenigen, die zum Beispiel ...

**Henning Thole:** Okay, also nicht Organisationsvertreter?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nein, keine Organisationsvertreter, sondern konkret Betroffene.

**Henning Thole:** Patienten,

(Zustimmung von Moderator Peter T. Sawicki)

sodass das, was Herr Knollmeyer gerade sagte, nämlich im Prinzip die Möglichkeit für eine Konkretisierung von Fragestellungen, prozedural durchaus veranlagt ist, weil es auch die Möglichkeit zur Konkretisierung mit Patienten gibt. Das heißt, es wäre hier kein Abweichen vom Vorgehen gewesen, eine Konkretisierung durchzuführen, weil Sie die an anderer Stelle in anderen Konstellationen auch machen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir machen keine Konkretisierung der Fragestellung an den Patienten, sondern wir fragen die Patienten nach patientenrelevanten Endpunkten, das heißt: Was ist Ihnen noch bei dieser Erkrankung wichtig? Was fehlt an den Endpunkten? Welche Aspekte sind aus Ihrer Sicht nicht genügend berücksichtigt? Das heißt, die Fragestellung wird nicht mit den Patienten diskutiert.

**Henning Thole:** Aber das hat dann trotzdem Einfluss auf Ihren Auftrag, wenn die Patienten ...

**Moderator Peter T. Sawicki:** Auf die Beantwortung.

**Henning Thole:** ... Ihnen etwas vorgeben oder sagen. Also hätten wir ein Setting, in dem Input in das Verfahren kommt, der Auswirkungen auf den Auftrag haben kann.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, klar. – Wir diskutieren jetzt allgemeine Aspekte und ich habe eigentlich die Rednerliste geschlossen. Aber jetzt haben sich noch weitere Personen gemeldet. Wir sind auch noch nicht über die Zeit. – Frau Kretschmer, bitte.

**Beate Kretschmer:** Ich möchte jetzt auch noch mal allgemeine Statements – wir sind ja in dem Bereich der allgemeinen Statements – loslassen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Loswerden.

**Beate Kretschmer:** Loswerden – auch das –, was mich drängt.

Ich finde es betrüblich und wiederhole mich wahrscheinlich zum zweiten oder dritten Mal, dass die Diskussionen zum Berichtsplan ... Sie weisen darauf hin: Es gab eine Anhörung zum Berichtsplan.

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

**Beate Kretschmer:** Gerade haben Sie auf die Frage von Herrn Knollmeyer hin zugestimmt, dass die Bedürfnisse von Kindern andere sind als die von Erwachsenen.

Ich glaube, in den Berichtsplandiskussionen haben alle Firmenvertreter, alle Patientenvertreter und alle ärztlichen Kollegen darauf hingewiesen, dass das so ist. Sie haben auch festgestellt, dass die Zielgrößendefinitionen im vorliegenden Vorbericht und im damaligen Berichtsplan

nicht adäquat sind. Jetzt haben Sie gerade gesagt: Ja, die Bedürfnisse von Kindern sind unterschiedlich. – Warum passiert dann aber nichts?

Ich möchte eine vielleicht sehr provokante Frage stellen: Ist das IQWiG zufrieden mit dem Verfahren, wie der Berichtsplan und der Vorbericht erstellt wurden, und mit dem, was dabei herauskommt, wenn Sie die Realität sehen und die Ausführungen der Diabetologinnen hier im Raum verfolgen?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ob das IQWiG insgesamt, ob alle Mitarbeiter zufrieden sind, weiß ich nicht. Ich bin damit zufrieden, wenn Sie mich konkret fragen.

Wir haben die Unterschiede – das ist die Antwort auf Ihre Ausführungen – zwischen den Erwachsenen und den Kindern vor allen Dingen unter Tagesordnungspunkt 2 diskutiert. Dabei gibt es Unterschiede in der Lebensqualität und auch in den Instrumenten, die dabei verwendet werden. Natürlich fragt man ein Kind bezüglich der therapiebezogenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität etwas anderes als einen Erwachsenen und gegebenenfalls einen Typ-2-Diabetiker. Das ist etwas anderes.

Andere Dinge sind eben nicht unterschiedlich. Das ist der HbA1c-Wert, den man im Labor bei einem Kind nicht anders als bei einem Erwachsenen messen wird; das ist ganz klar. Aber bei den Dingen, die unterschiedlich sind, bemühen wir uns, wie ich glaube, mit Erfolg, um auf meine Einschätzung zurückzukommen. Selbstverständlich, natürlich. – Frau Karges, bitte schön.

**Beate Karges:** Ich möchte eine Anmerkung machen. Sie wissen, dass die HbA1c-Zielwerte bei Kindern und Erwachsenen verschieden sind.

**Moderator Peter T. Sawicki:** HbA1c-Zielwerte.

**Beate Karges:** Sie unterscheiden sich.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Mir ist bekannt, dass es dabei Unterschiede geben wird. – Bitte schön.

**Johannes Knollmeyer:** Ich möchte anregen, dass die Befragung der Betroffenen auch veröffentlicht wird, weil wir dann kennenlernen können, was dort gesagt wird und wie das operationalisiert ist.

(Beate Kretschmer: Das finde ich gut!)

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist ein Vorschlag, den wir aufnehmen. Das ist nicht ohne Weiteres bei den Patienten umsetzbar.

**Johannes Knollmeyer:** Die müssen wir um Erlaubnis fragen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Bei Diabetes, glaube ich, wäre das nicht so ein großes Problem. Bei anderen Erkrankungen ist es schon so, dass die Patienten aus ihren persönlichen Erfahrungen berichten. Das zu publizieren ... Das ist auch nicht richtig verblindbar. Man weiß doch, wer hingefahren ist. Das ist nicht ohne Weiteres möglich. Es sind zum Teil sensible Aussagen.

Aber die Dinge, die in die Berichtspläne aufgenommen werden – die bekommen Sie ja –, werden gesagt. Das ist offen. Außerdem: Wenn dabei etwas vergessen wurde, kann man es ja immer noch in die Anhörungen zum Berichtsplan aufnehmen. – Herr Frick.

**Markus Frick:** Ich möchte gerade dazu nachfragen. Ich habe nicht verstanden, ob für diesen speziellen Bericht eine solche Befragung stattgefunden hat. Ich füge hinzu: Falls nein, würde mich interessieren, warum dies nicht der Fall war. Denn gerade hierbei spielen die patientenrelevanten Endpunkte eine Rolle sowie die Frage, ob es für Kinder andere sind. Wir haben, glaube ich, einen Konsens im Raum, dass für Kinder andere Dinge wichtig sein können als für Erwachsene. Wir haben aber nichtsdestotrotz dieselben patientenrelevanten Endpunkte wie bei den Erwachsenen in dem Bericht, was für mich eine gewisse logische Diskrepanz darstellt. Meine Frage lautet daher: Hat es hier stattgefunden? Wenn ja: wunderbar, wenn nicht: Warum hat man das nicht getan?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Im Bereich des Diabetes haben wir uns sehr intensiv immer wieder mit allen Betroffenen auseinandergesetzt. Das ist nicht der erste Bericht dazu, sondern das erfolgt immer wieder. Bald schließen wir das Thema der Insulinanaloga ab. Ich hoffe, dass wir uns nicht allzu bald wieder damit beschäftigen müssen.

**Markus Frick:** Das darf ich so verstehen, dass es keine gesonderte Anhörung für den Bericht Kinder, Typ 1, kurzwirksame ....

**Moderator Peter T. Sawicki:** Für dieses Verfahren war es nicht erforderlich. In diesem Fall war es für den neuen Bericht nicht erforderlich. – Bitte schön.

**Sabine Mentrup:** Generell wäre es doch eventuell möglich, zumindest die Kriterien offenzulegen, nach denen die befragten Patienten ausgewählt wurden. Dass man jetzt nicht das Wortprotokoll veröffentlicht, ist nachvollziehbar.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir wählen sie nicht aus. Wir wählen keine Patienten aus, sondern die Betroffenen werden uns von den Organisationen benannt. Es ist nicht so, dass wir uns die Patienten auswählen, sondern wir fragen an. Dann werden uns Betroffene – nicht Patientenvertreter – benannt, die wir dann einladen.

Wir lehnen es wohl manchmal ab, wenn die betroffenen Patienten einen Arzt benennen. Das haben wir nicht so gerne, denn wenn ein Arzt, also ein Experte auf dem Gebiet, dabeisitzt, ist

es ungünstig für den Austausch mit dem Patienten. Aber ansonsten wählen wir nicht aus. Nein. – Bitte schön.

**Nicole Treptau:** Ich möchte für das Protokoll festhalten, dass die Art und Weise des Vorberichts mit den Ausschlusskriterien der Meta-Analyse des IQWiG eigentlich nicht die Therapierealität in Deutschland sowie den Therapiebedarf der Kinder und Jugendlichen aller Altersklassen abbildet – auch nicht im internationalen Vergleich und ganz und gar nicht im europäischen Vergleich, zumal wir wissen, dass gerade Insulinanaloga dort deutlich mehr benutzt werden als bei uns in Deutschland.

Dazu habe ich die Frage, warum im Vorbericht die evidenzbasierten Leitlinien der pädiatrischen Diabetologie überhaupt nicht erwähnt worden sind.

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

**Thomas Kaiser:** Vielleicht, weil sie die unpublizierten Daten nicht berücksichtigen und weil wir dann eine andere Evidenz haben. Es ist eine mühselige Diskussion.

(Nicole Treptau: Die Ausschlusskriterien!)

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir machen keine Bewertung aufgrund von Leitlinien, sondern wir machen eine Bewertung der Urstudien.

Aber eine Diskussion anderer HTA-Berichte oder anderer zusammenfassender Evidenz – vielleicht nicht der Leitlinien – ist selbstverständlich ein regelhafter Bestandteil der Berichte, vor allen Dingen, wenn sie diskrepant sind. – Sie haben sich noch gemeldet?

**Thomas Nickelsen:** Ich möchte doch noch einmal meine Frage von vorhin aufgreifen. Ich bin heute zum ersten Mal in dieser Runde dabei. Deswegen ist die ganze Berichtsplandiskussion an mir vorbeigegangen. Aber vielleicht können Sie trotzdem ganz kurz zu meiner Frage von vorhin etwas sagen, warum nach dem, was wir gehört haben – Stichwort: Gründe für Studien kürzerer Dauer bei Kindern –, Studien von weniger als 24 Wochen Dauer bei Kindern in diesem Fall nicht berücksichtigt worden sind – nur zu meiner Information.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Was aus dem Berichtsplan und aus der Würdigung der Stellungnahmen dazu ist Ihnen denn unklar?

**Thomas Nickelsen:** Nichts, ich habe ihn nicht gelesen. Ich bin, wie gesagt, neu hier.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dann sollten Sie das vielleicht erst einmal nachholen.

**Thomas Nickelsen:** Ich hatte gehofft, dass sich das in drei langen Sätzen zusammenfassen lässt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dann fangen wieder Diskussionen an.

**Thomas Kaiser:** Wir setzen schon voraus, dass Sie alle das gelesen haben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nicht, dass das keine valide Frage wäre, die man noch einmal und immer wieder diskutieren kann, aber das ist diskutiert worden. Das geht jetzt nicht mehr innerhalb von kurzer Zeit, weil das eine schwierige Frage ist. Das haben wir diskutiert. Die Würdigung ist nachzulesen. Alles, was dazu vorgebracht wurde, ist abgebildet auf unserer Website. Unsere Meinung dazu ist auch abgebildet.

Dann darf ich mich für Ihre Teilnahme bedanken. Ich wünsche allen eine gute Heimreise. 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 Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V. ....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....</b>	<b>A 6</b>
<b>A 1.3 Deutscher Diabetiker Bund e. V. ....</b>	<b>A 9</b>
<b>A 1.4 Lilly Deutschland GmbH.....</b>	<b>A 13</b>
<b>A 1.5 Novo Nordisk Pharma GmbH.....</b>	<b>A 24</b>
<b>A 1.6 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....</b>	<b>A 30</b>
<b>A 1.7 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....</b>	<b>A 43</b>

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

### **A 1.1 Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V.**

#### **Autoren:**

Holder, Martin, Dr.

Karges, Beate, Prof. Dr.

Neu, Andreas, Priv. Doz. Dr.

Treptau, Nicole, Dr.

#### **Adresse:**

OA Dr. Martin Holder

Klinikum Stuttgart, Olgahospital

Abt. für Pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie

Bismarckstraße 8

70176 Stuttgart

Prof. Dr. Beate Karges

Universitätsklinik für Kinder- u. Jugendmedizin

Pauwelsstraße 30

52074 Aachen

Priv. Doz. Dr. Andreas Neu

Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Diabetesambulanz

Hoppe-Seyler-Straße 1

72076 Tübingen

Dr. Nicole Treptau

Elisabeth-Krankenhaus Essen

Klara-Kopp-Weg 1

45130 Essen



Deutsche Gesellschaft  
für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin

# AGPD

Arbeitsgemeinschaft für  
Pädiatrische Diabetologie e.V.

[www.diabetes-kinder.de](http://www.diabetes-kinder.de)

Sprecher:

PD Dr. Andreas Neu  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Hoppe-Seyler-Straße 1  
72076 Tübingen  
Tel. 07071-2983781 Fax: 07071-295475  
e-mail: andreas.neu@med.uni-tuebingen.de

Datum: 21.07.2009 PD Dr. A. Neu/bg

**Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1“ vom 25.06.2009, verfasst vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**

**Auftrag A 08-01**

## **1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien und Benennung zusätzlicher, relevanter Literatur**

Der Vorbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt zum Schluss, dass der Nutzen kurzwirksamer Analoga bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend belegt ist, um eine Erstattungsfähigkeit zu sichern. Der Bericht orientiert sich dabei an Zielgrößen und Untersuchungen erwachsener Menschen mit Typ 1 Diabetes. Wesentliche Aspekte evidenzbasierter Medizin, nämlich therapeutische Erfahrung pädiatrischer Diabetologen und Erfahrungen betroffener Patienten, blendet der Bericht aus. Die Tatsache, dass in der Kinderheilkunde medizinische Fragestellungen aufgrund des Fehlens randomisierter Studien oft nicht wissenschaftlich exakt untersucht werden können, findet im Vorbericht des IQWiG keine Berücksichtigung. Generell lassen sich systematische pharmakologische Studien im Kindes- und Jugendalter aufgrund ethischer Bedenken nicht uneingeschränkt durchführen. Gerade langfristig angelegte randomisierte Studien widersprechen der Grundforderung eines individuell und kontinuierlich anzupassenden Therapieplans und sind deshalb nicht vertretbar. Weil diese Besonderheit pädiatrischer Patienten im vorliegenden Bericht keinerlei Gewichtung erfährt, und weil hier Maßstäbe angelegt werden, die in der Pädiatrie nicht anwendbar sind, halten wir das Fazit des Berichtes für unangemessen und nicht zutreffend. Der Vorbericht erfüllt zwar formale Kriterien, bildet jedoch nicht die Versorgungsrealität der pädiatrischen Diabetologie und den Versorgungsbedarf chronisch kranker junger Menschen ab. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass andere nationale Organisationen (wie beispielsweise das National Institute for Health and Clinical Excellence in Großbritannien - NICE) die vorliegenden Daten anders bewertet als das IQWiG und kurzwirksame Insulinanaloga als Standardtherapieverfahren in Empfehlungen einschließt.

In der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahme zur Berichtsplan vom 02.03.2009 führt das IQWiG aus, dass jetzt unpublizierte Daten zu Kindern und Jugendlichen der Firma Novo Nordisk mitbewertet worden sind, deren Herausgabe die Firma ursprünglich verweigert

**Vorstand der AGPD:**

PD Dr. A. Neu, Tübingen (Sprecher); Prof. Dr. B. Karges, Aachen, (Stellv. Sprecherin);  
Dr. J. Grulich-Henn, Heidelberg; Dr. M. Holder, Stuttgart; PD Dr. K. Lange, Hannover;  
Dr. S. von Sengbusch, Lübeck; Dr. N. Treptau, Essen.

**Schatzmeister:** Dr. R. Ziegler, Münster

hatte. Andererseits liegt uns die schriftliche Aussage von Novo Nordisk vor, dass zu keinem Zeitpunkt irgendwelche Daten zurückgehalten wurden. Bei zwei gegeneinander stehenden Aussagen fehlt der Beleg dafür, dass tatsächlich Daten zurück gehalten wurden.

Auch die Tatsache, dass seit Juni 2008 mit dem Insulinanalogon Glulisin und der Zulassung für Kinder ab sechs Jahren ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten ist (so die Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen seitens des IQWiG's von 03/2009), bleibt unverständlich. Einerseits wird das Fehlen langdauernder randomisierter Kontrollstudien geklagt, andererseits soll sich bereits nach einem so kurzen Zeitraum ein Erkenntnisgewinn ableiten lassen.

## **2. Andere qualitativ angemessene Erfahrungen**

Zu den Besonderheiten der pädiatrischen Diabetologie zählt die Tatsache, dass Kinder verschiedenster Altersstufen betreut werden: Kleinkinder, Schulkinder, Jugendliche während der Pubertät und junge Erwachsene. Sowohl die somatischen Änderungen (Wachstum, hormonelle Umstellungen) als auch die psychosozialen Umstände (elterliche Betreuung, Betreuung in Kindergarten/Schule/Hort, Verantwortungsübernahme) ändern sich während dieser Lebensphase fortwährend. Rund 25.000 Kinder und Jugendliche mit Diabetes unter 20 Jahren werden in der Bundesrepublik Deutschland betreut. Meist geschieht dies durch ein multiprofessionelles Team in Schwerpunkteinrichtungen. Unterschiedliche Insulinstrategien müssen zur Anwendung kommen um Kindern und Jugendlichen einen altersgerechten, möglichst normalen Alltag ohne Ausgrenzung zu ermöglichen. Neben den unterschiedlichen Applikationsformen (Spritzen Therapie, Penapplikation, Pumpentherapie) werden auch unterschiedliche Insuline eingesetzt: Humaninsuline, kurzwirksame Analoga, langwirksame Analoga. Die unterschiedlichen Bedürfnisse eines jeden Kindes erfordern eine Vielzahl therapeutischer Möglichkeiten. Um eine individuelle Therapiegestaltung zu ermöglichen, sind verschiedene therapeutische Instrumente erforderlich. Dazu zählen auch Insuline mit unterschiedlicher Kinetik.

Kaum eine andere Altersgruppe zeigt eine so hohe Flexibilität und zeitliche Variabilität des Tagesablaufes wie Kinder und Jugendliche. Auch dies macht einen Einsatz unterschiedlich rasch und unterschiedlich lang wirkender Insuline erforderlich. Viele Kinder und Jugendliche benutzen deshalb mehrere Insulinarten, um die Therapie jeweils den aktuellen Tagesgegebenheiten anpassen zu können. Nur so lassen sich die Einschränkungen durch eine lebenslange Insulintherapie möglichst gering halten.

Belegt ist die Tatsache, dass in den letzten 15 Jahren eine kontinuierliche Verbesserung der metabolischen Situation bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus in Deutschland eingetreten ist. Hier ist der Anteil von Patienten, deren HbA<sub>1c</sub>-Wert im therapeutischen Zielbereich also unter 7,5 % liegt, in diesem Zeitraum von 25 % auf knapp 50 % gestiegen. Dazu haben verbesserte therapeutische Möglichkeiten und ein breiteres, flexibles Therapieangebot beigetragen.

## **3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik**

In der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ durch das IQWiG vom 02.03.2009 heißt es: „Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans“. Die Einwände, dass der Berichtsplan eine unzulässige Beschränkung auf die Zielgröße erwachsener Menschen mit Typ 1 Diabetes darstellt, bleiben damit nach wie vor unberücksichtigt. Bereits im Rahmen der mündlichen Anhörung des GBA

### **Vorstand der AGPD:**

PD Dr. A. Neu, Tübingen (Sprecher); Prof. Dr. B. Karges, Aachen, (Stellv. Sprecherin);  
Dr. J. Grulich-Henn, Heidelberg; Dr. M. Holder, Stuttgart; PD Dr. K. Lange, Hannover;  
Dr. S. von Sengbusch, Lübeck; Dr. N. Treptau, Essen.

**Schatzmeister:** Dr. R. Ziegler, Münster

am 13. September 2007 und im Rahmen der Stellungnahmen im Verfahren A 05-02 waren die Argumente für die Besonderheiten pädiatrischer Diabetologie dargelegt werden. Nach wie vor fehlen im Vorbericht Daten, die die Versorgungsrealität abbilden. Im Rahmen der evidenzbasierten Medizin gilt es als etabliert, dass auch Daten aus Beobachtungsstudien oder Studien mit Surrogat-Parametern berücksichtigt werden müssen. Im Vorbericht fehlen wesentliche Aspekte und Vorteile der Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga (Pumpentherapie, verkürzter Spritz-Ess-Abstand, Therapie bei Kleinkindern) sowie die Berücksichtigung der Therapiezufriedenheit.

Das Bundesministerium für Gesundheit hatte im Schreiben vom 08. Mai 2008 zum Beschlussentwurf des gemeinsamen Bundesausschusses zur Erstattung kurzwirksamer Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes mellitus darauf hingewiesen, dass für die Insulinbehandlung bei minderjährigen andere Beurteilungsmaßstäbe anzulegen seien. Diese Ausrichtung ist im aktuellen Verfahren ohne Berücksichtigung geblieben.

#### 4. Fazit

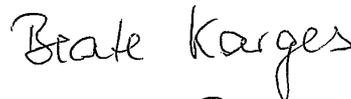
Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie und die Deutsche Diabetesgesellschaft halten die Schlussfolgerung des Vorberichts zum Auftrag A 08-01, dass der Nutzen kurzwirksamer Analoga bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend belegt ist, für unzutreffend. Beide Fachgesellschaften plädieren für eine Sicherung der Erstattungsfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes mellitus.

Für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie in der DDG:

PD Dr. Andreas Neu, Sprecher



Prof. Dr. Beate Karges



Dr. Nicole Treptau



Dr. Martin Holder



#### Vorstand der AGPD:

PD Dr. A. Neu, Tübingen (Sprecher); Prof. Dr. B. Karges, Aachen, (Stellv. Sprecherin);  
Dr. J. Grulich-Henn, Heidelberg; Dr. M. Holder, Stuttgart; PD Dr. K. Lange, Hannover;  
Dr. S. von Sengbusch, Lübeck; Dr. N. Treptau, Essen.

Schatzmeister: Dr. R. Ziegler, Münster

## **A 1.2 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.**

### **Autoren:**

Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.

Mentrup, Sabine

Schinzel, Stefan

### **Adresse:**

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Friedrichstraße 148

10117 Berlin

## **Vorbericht A08-01: Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 - Nachfolgeauftrag**

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

### 1. Zielgrößen

Wie bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan ausgeführt, sind die im Bewertungsvorhaben angelegten Zielgrößen nicht geeignet, die hinter dem Nachfolgeauftrag stehende Frage zu beantworten. Denn diese zielt darauf ab, ob sich durch kurzwirksame Insulinanaloga für die Lebensführung von Kindern und Jugendlichen ein Vorteil gegenüber Humaninsulin ergibt, weil bei der Behandlung mit Insulinanaloga ein Spritz-Ess-Abstand nicht eingehalten werden muss und die Insulingabe auch nach dem Essen erfolgen kann. Diese Frage blieb nach dem Abschluss des Bewertungsvorhabens A05-02 offen.

**Daher kann eine Methodik, die die gleichen Zielgrößen beinhaltet wie beim Bewertungsvorhaben A05-02, bei dem die kurzwirksamen Insulinanaloga sowohl für die Patientengruppe der Erwachsenen als auch für die Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen bewertet wurden, jedenfalls keinen weitergehenden Erkenntnisgewinn liefern. Eine Änderung der Methodik hat das IQWiG gleichwohl nicht vorgenommen.**

### 2. Einschlusskriterien

Entsprechend der dem Bewertungsvorhaben zugrundeliegenden Zielsetzung müssten auch Studien eingeschlossen werden, 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 nach wie vor nicht vorgesehen, vielmehr wurden für die Bewertung lediglich Studien der Evidenzklasse 1b herangezogen. Eine subsidiäre Betrachtung von Studien niedrigerer Evidenz in den Fällen, in denen RCTs zur Beantwortung der konkreten Fragestellung nicht vorliegen, ist ebenfalls nicht erfolgt.

Dies ist im vorliegenden Fall insbesondere auch vor dem Hintergrund als problematisch anzusehen, weil aufgrund des vorangegangenen Bewertungsvorhabens A05-02 feststand, dass eine große Anzahl klinischer Studien mit Kindern mit den für die Bewertung maßgeblichen

Zielparametern nicht vorliegt. Die geringe Zahl klinischer Studien mit Kindern und Jugendlichen beruht auf verschiedenen Gründen.

Neben der grundsätzlichen Schwierigkeit, eine ausreichende Anzahl an Probanden zu rekrutieren, unterliegen randomisierte klinische Studien bei Kindern und Jugendlichen aus ethischen und moralischen Gründen besonderen regulatorischen Anforderungen und sind daher nicht für jede Fragestellung, nicht in jedem Studiendesign und nicht für beliebig lange Zeiträume zulässig. Insbesondere darf neben minimalem Risiko und minimalen Belastungen und Unannehmlichkeiten die klinische Prüfung an Erwachsenen nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden und auf Minderjährige übertragbaren Prüfergebnisse erwarten lassen, vgl. § 40 Absatz 4 Nr. 2 AMG.

Die Zulässigkeit klinischer Studien mit Kindern zu Fragen der Lebensqualität ist im Fall der kurzwirksamen Insulinanaloga ernstlich in Zweifel zu ziehen. Denn dies würde erfordern, Kindern per Randomisierung ein Therapieschema zuzuteilen, ohne auf ihre individuellen Therapiebedürfnisse Rücksicht zu nehmen. Auch dürfte die Studie wegen des Grundsatzes der minimalen Belastung nicht verblindet werden, da Kinder ansonsten doppelt spritzen müssten (30 min vor dem Essen und postprandial). Auch eine Anpassung der Dosis an das Essverhalten, die gerade den Vorteil der postprandialen Gabe ausmacht, wäre in einem verblindeten Therapieschema nicht möglich. Mit dieser Problematik setzt sich das IQWiG gar nicht auseinander.

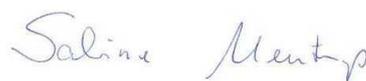
Soweit im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan die Vorlage einer Ablehnung einer Ethik-Kommission in Bezug auf eine klinische Studie mit Kindern zu Insulinanaloga gefordert wurde (vgl. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan v. 02.03.2009, S. 63) ist diese Forderung ethisch und juristisch nicht vertretbar, da das IQWiG damit von den pharmazeutischen Unternehmen quasi zum „Beweis“ der begrenzten Zulässigkeit klinischer Studien an Kindern die Planung einer unethischen Studie verlangt.

**Es bleibt daher festzuhalten, dass insbesondere zu Aspekten der Lebensqualität auch Daten aus nicht-interventionellen Studien oder epidemiologischen Studien bei der Nutzenbewertung einbezogen werden müssen.**

Berlin, den 28.07.2009



Prof. Dr. Barbara Sickmüller



Sabine Mentrup



Stefan Schinzel

### **A 1.3 Deutscher Diabetiker Bund e. V.**

**Autoren:**

von Lilienfeld-Toal, Hermann, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. Hermann von Lilienfeld-Toal

Deutscher Diabetiker Bund e. V.

Wilhelm-Schöffer-Straße 33

63571 Gelnhausen



# DEUTSCHER DIABETIKER BUND

*Der Bundesvorstand*

Deutscher Diabetiker Bund - Goethestraße 27 - 34119 Kassel

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

51105 Köln

**Ihr Ansprechpartner:**

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

Kassel, 30.07.2009

**Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes  
e. V. zum Vorbericht „kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendli-  
chen mit Diabetes mellitus Typ 1 – Nachfolgeauftrag“  
Auftrag des IQWiG A08-01**

Sehr geehrte Damen und Herren,

zum Vorbericht „kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Dia-  
betes mellitus Typ 1 – Nachfolgeauftrag“ nehmen wir wie folgt Stellung:

Das Leben von zahllosen Jugendlichen mit Diabetes und diabetischen Kindern ist geprägt von dem Umstellen von Humaninsulin auf kurzwirksame Insulinanaloga. Es ist nach den Berichten von betreuenden Ärzten und den Eltern keine Frage, dass es den Kindern und Jugendlichen unter den kurzwirksamen Insulinanaloga besser geht.

In der von Ihnen vorgelegten Bewertung fehlt das Bemühen, diesen Gesichtspunkten nachzugehen. Es wird mitgeteilt, dass kein Beleg existiere für einen Nutzen. Sie versäumen aber mit der Beendigung Ihres Bewertungsverfahrens dieser Medikamente bei dieser speziellen Patientengruppe, nämlich nach einem Durchsehen der Literatur, beschränkt auf die von Ihnen als geeignet angesehenen Studien, die Beantwortung der gestellten Frage nach dem Nutzen. Es unterbleibt der Versuch, weitere Information heranzuziehen.

Deutscher Diabetiker Bund e.V.  
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler  
Stellv. Bundesvorsitzende: Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal - Kai Woltering  
Bundesschatzmeisterin: Edda Stellmach - Bundesjugendreferent: Kai Woltering (kommissarisch)  
Bundesgeschäftsstelle: Goethestr. 27 - 34119 Kassel - Telefon 05 61 - 7 03 47 70 - Telefax 05 61 - 7 03 47 71  
E-Mail: [info@diabetikerbund.de](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

Dies ist sowohl inhaltlich, als auch wissenschaftlich gesehen ein Fehler. Sie wissen, dass Sie mit der so begründeten Bewertung einen Typ II Fehler begehen, der den nicht in die Materie eingearbeiteten Leser dazu verleiten könnte, anzunehmen, es gäbe in der Tat keinen Nutzen.

Einen solchen Nachweis konnten Sie aber nicht führen. Sie haben allein herausgefunden, dass in den von Ihnen verwendeten Untersuchungen dieser nicht gefunden worden ist. Nach EBM sind Sie verpflichtet, nun das nächst weniger anspruchsvolle Niveau von Studien zuzulassen. Darauf verzichten Sie.

Hierdurch wird deutlich, dass Sie nicht – wie es für eine Entscheidung des G-BA nötig wäre- versuchen, die Frage des G-BA mit einer Beschreibung der Realität, so gut sie erkannt werden kann, beantworten, sondern allein mit einer schmalen, von Ihnen selbst definierten, missverständlichen Wissenschaftlichkeit (hierzu ein Beispiel: was ist eine Beleg? Dieser Begriff wird in Ihren Methoden anders definiert, als es Umgangssprachlich gebraucht wird. Die Mitglieder des G-BA verstehen aber Umgangssprache).

Für die Eltern kleiner diabetischer Kinder, und für die größeren diabetischen Kinder sowie die Jugendlichen wird das Streichen dieser Präparate zu unnötigen Stoffwechsellentgleisungen, psychischen Versagensempfindungen, Unterzuckerungen und zusätzlichen zahllosen Blutzuckerkontrollen führen. Sie haben in den von Ihnen berücksichtigten Studien keinen Hinweis auf einen Einfluss der Insulinanaloga auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit. Schon allein dieser Punkt hätte Sie darauf aufmerksam machen müssen, dass die von Ihnen verwendeten Studien die Situation der Kinder und Jugendlichen unzureichend widerspiegeln.

Natürlich ist es möglich, mit zusätzlichem Aufwand eine Diabetes Therapie allein mit Humaninsulin in dieser Patientengruppe durchzuführen. Dies bedeutet aber nicht, dass es richtig ist, das zu tun. Die Unterschiede zwischen Humaninsulin und den Analoga sind offensichtlich nicht in den Studien, die Sie eingeschlossen haben, abgebildet. Es ist bekannt, dass derartige Studien, die große Zahlen von Patienten einschließen, Unterschiede in Subgruppen verwischen. Es kann auch sein, dass einige Patienten befriedigend mit Humaninsulin behandelt werden können. Uns liegen nur derartig viele Berichte von Betroffenen vor, bei denen dieses nicht der Fall ist, dass es offensichtlich ist, dass das Fazit Ihrer Untersuchung die Realität nicht widerspiegelt. In diesem Sinne ist die Aussage, dass kein Zusatznutzen bestände, falsch.

Wir möchten zum Abschluss noch einen Hinweis auf den inhaltlichen Gedankenaustausch, der zwischen Ihnen und dem DDB wie zwischen vielen Anderen stattfindet. In der wissenschaftlichen Erörterung zum Berichtsplan dieses Auftrages A08-01 hatten wir vorgeschlagen, zusätzlich als Erfolgsparameter den Blutzucker selbst einzuführen. In der Diskussionsrunde bestand hierüber große Einigkeit. Dies ist aber nicht erfolgt. Wir haben regelmäßig in allen Ihren Berichten kritisiert, dass der auch wieder hier aufgenommene Passus in 4.1.4 aufgeführt wird, dass nämlich deswegen, weil die aufgeworfene Frage in RCTs untersucht werden kann, dieser Untersuchung nur RCTs zugrunde gelegt werden. Dies ist sowohl logisch falsch, als auch inhaltlich fehlleitend. Dem flüchtigen Leser wird hier suggeriert, dass alles getan sei für die Untersuchung. Das ist aber, wie am Beispiel der kurzwirksamen Insulinanaloga von uns oben dargestellt, nicht der Fall.

Anhand dieser zwei Beispiele muss man erkennen, dass Einwände ohne weitere Begründung von Ihnen nicht berücksichtigt werden.

Mit freundlichen Grüßen

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

#### **A 1.4 Lilly Deutschland GmbH**

**Autoren:**

Hundemer, Hans-Peter, Dr.

Kretschmer, Beate, Prof. Dr.

Nickelsen, Thomas, Prof. Dr.

**Adresse:**

Prof. Dr. Kretschmer Beate

Lilly Deutschland GmbH

Werner-Reimers-Straße 2-4

61352 Bad Homburg

# **Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH zum Vorbericht A08-01 „Kurzwirksame Insulinaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 – Nachfolgeauftrag“ des IQWiG**

## **Grundsätzliches**

Der zur Stellungnahme vorliegende Vorbericht geht auf den Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 17. Juli 2008 zurück, der unmittelbar nach der Beanstandung (08.05.08) der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10 - Kurzwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 - durch Bundesministerium für Gesundheit (BMG) vom G-BA erteilt wurde. Das BMG hatte damals den Beschluss des G-BA nur mit der Maßgabe genehmigt, dass der Verordnungsaußchluss nicht für Versicherte bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres gelten dürfe. Dies wurde vom G-BA nicht umgesetzt, dadurch gilt der Beschluss als beanstandet.

In der Maßgabe des BMG zum G-BA Beschluss stellte das BMG 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.

An diesem Sachstand hat sich seitdem nichts geändert, auch nicht durch die hier vorliegende erneute Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1, deren Methodik sich am dazugehörigen Berichtsplan (A08-01) und am Berichtsplan zum zurückliegenden Auftrag A05-01 orientiert. Die vorliegende Nutzenbewertung hat versäumt, sich der vom BMG aufgeworfenen Fragestellung anzunehmen und liefert dementsprechend keine Bewertung zu diesem Punkt.

Die vom BMG vorgenommene Beanstandung kann aufgrund des Vorberichts und des daraus entstehenden Abschlussberichts nicht ausgeräumt werden. Im Ausblick kann der Auftrag A08-01 folglich zu keiner Änderung der aktuell vorliegenden Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinaloga bei Kindern und Jugendlichen beitragen.

Weitere Mängel, die im Zuge der schriftlichen und mündlichen Anhörung zum Berichtsplan A08-01 vorgebracht wurden, fanden nur unzulänglich Eingang (siehe: Punkt 3.2 „Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans“ im finalen Berichtsplan Version 1.0 S. 3 und das gesonderte Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ im Internet).

Auf der Grundlage des daraus resultierenden unzureichenden methodischen Vorgehens bei der Bewertung der verfügbaren Daten, ist auch der nun zur Stellungnahme vorliegende Vorbericht weiterhin mit Mängeln behaftet.

Wir stellen zu folgenden Punkten einen Überarbeitungsbedarf fest:

1. Populationsspezifische Festlegung der Zielgrößen
2. Fehlender internationaler Standard
3. Einschlusskriterien für Studien und Ausschluss von Evidenz

Details zu diesen Punkten sind den weiteren Ausführungen zu entnehmen.

## **Zu Punkt 1: Populationsspezifische Festlegung der Zielgrößen**

Folgende der im Unterpunkt 4.1.3 des Vorberichts dargelegten Zielgrößen zur Bewertung patientenrelevanter Therapieziele sind aus wissenschaftlicher Sicht bezüglich des Vergleiches zwischen kurzwirksamem Humaninsulin und kurzwirksamen 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 Vorbericht 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 nachweisen sollen, müssten demnach auf mehr als 10 Jahre ausgelegt sein und sehr große Patientenzahlen umfassen, um bei der geringen Häufigkeit der Ereignisse aussagekräftige Ergebnisse zu liefern. Darüber hinaus ist es auch nahezu unmöglich, Kinder, die bereits in diesem Lebensalter Lebensqualitätseinbußen aufgrund des Diabetes haben, zur Teilnahme zu verpflichten und ihre Mitarbeit über diesen langen Zeitraum hinweg aufrechtzuerhalten. Auch arzneimittelrechtliche Gegebenheiten wären vor der Durchführung einer solchen Studie auszuräumen. Das AMG erlaubt nach §40 Abs. 4 Ziffer 2 nur dann Studien an Minderjährigen, wenn die klinische Prüfung an Erwachsenen oder andere Forschungsmethoden nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen. Berücksichtigt man die Vielzahl weiterer praktischer Probleme bei der Durchführung einer Studie mit den oben genannten klinischen Endpunkten bei Kindern und Jugendlichen, dann bleibt festzustellen, dass die vom IQWiG geforderten Studien bei dem betroffenen Patientenkollektiv an zahlreiche Grenzen der Machbarkeit und der Ethik stoßen.

Im Zuge der Transparenz und zielführenden Zusammenarbeit sind wir gerne bereit, mögliche Konzepte für eine solche Langzeitstudie mit dem IQWiG zu diskutieren, obwohl anlässlich einer früheren Initiative von uns, in der die Methodik einer Langzeitstudie zu patientenrelevanten Endpunkten mit Verantwortlichen im Gesundheitssystem diskutiert werden sollte, die Anfrage zur Teilnahme eines Vertreters aus dem IQWiG von dort negativ beschieden wurde.

In der Gesamtschau der Zielgrößen stellen wir allerdings auch fest, dass eine wichtige Zielgröße, die insbesondere für diese Patientenpopulation große Bedeutung besitzt, ohne Beachtung durch das IQWiG geblieben ist, nämlich die postprandiale Blutglukosekonzentration.

Für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 stehen heute Humaninsulin und Insulinanaloga zur Verfügung. Wie auf Seite 1 des Vorberichts korrekt festgestellt, gehen die

Insulinanaloga auf eine Modifikation der Aminosäuresequenz zurück, die das Ziel hatte, eine geänderte Pharmakokinetik herbeizuführen. Die bekannten pharmakokinetischen Daten konnten einen rascheren Wirkeintritt mit daraus resultierenden niedrigeren postprandialen Blutglukosewerten und insgesamt kürzerer Wirkdauer zeigen (Heise und Heinemann, 2001; Oiknine et al., 2008 (Literatur aus Vorbericht)). Dieses Wirkprofil kommt insbesondere auch den physiologischen Gegebenheiten bei Kindern und Jugendlichen entgegen, denn kurzwirksame Insulinanaloga zeigen auch in dieser Altersgruppe im Vergleich zu Humaninsulinen eine schnellere Absorptionsrate und eine kürzere Wirkdauer, woraus sich verbesserte Serumglukosewerte (um 23% niedriger) und damit eine bessere postprandiale Stoffwechsellage ergeben (Mortensen et al., 2000, Lindholm und Jacobsen, 2001, Danne et al., 2005).

Die Bedeutung von niedrigen postprandialen Werten im Hinblick auf die Folgeerkrankungen ist evidenz-basiert innerhalb der IDF Leitlinien belegt (IDF Leitlinien, 2007). Die Forderung, postprandiale Hyperglykämien bei Kindern im Rahmen einer Optimierung der glykämischen Kontrolle zu behandeln, steht dementsprechend in international anerkannten Empfehlungen und Guidelines an oberster, vorrangiger Stelle. So empfiehlt NICE (2004), Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes *„die Insulinform zu verabreichen, die für die individuellen Bedürfnisse am besten geeignet ist.“* Es wird darauf verwiesen, dass *„(1) durch kurzwirksame Insulinanaloga postprandiale Glukosewerte reduziert werden, wodurch eine optimierte Blutglukosekontrolle erreicht wird, und (2) bei Vorschulkindern kurzwirksame Insulinanaloga nach dem Essen anstatt davor verabreicht werden sollen, weil die Essensmenge schwer vorhersagbar ist“*.

Das IQWiG argumentiert zwar korrekt, dass eine verbesserte postprandiale Stoffwechsellage langfristig zu geringeren Folgeerkrankungen führen müsste. Daher ist der Wunsch verständlich, anhand von Langzeitstudien die positiven Langzeiteffekte einer verbesserten postprandialen Kontrolle auf Morbidität und Mortalität bei Kindern und Jugendlichen nachzuweisen. Die dafür durchzuführenden Studien müssten aber, wie oben bereits erwähnt, eine Dauer von mehreren Jahrzehnten haben und würden aufgrund der niedrigen Inzidenz der vom IQWiG festgelegten Zielgrößen eine sehr große Studienpopulation junger Diabetiker einschließen. Wenn zusätzlich noch die Forderung nach einem doppelt-blinden, randomisierten, kontrollierten Studiendesign erfüllt werden soll, wird der Nachweis eines patienten-relevanten Nutzens nach den Anforderungen des IQWiG praktisch unmöglich.

**Der Vorbericht ist bezüglich der Kritik zu den angeführten Zielgrößen zu überarbeiten. Populationsspezifische Endpunkte sind stattdessen festzulegen und mit realistischen populationsspezifischen Anforderungen abzugleichen. Dazu gehört auch, den physiologischen Vorteil von kurzwirksamen Insulinanaloga im Hinblick auf postprandiale Blutglukosewerte in den Vorbericht aufzunehmen und als einen positiven patienten-relevanten Nutzen im Vergleich zu Humaninsulin zu bewerten.**

## **Zu Punkt 2: Fehlender internationaler Standard**

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), und zwar unabhängig von der Insulinart – Human vs. Analoginsulin. 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 Vorberichts potentiell lebensgefährlichen Komplikationen auszusetzen. Es ist daher bezüglich der Evaluation des Nutzens der kurzwirksamen Insulinanaloge 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.

Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Studie Chase 2001, in der die Auswirkungen der 1993 veröffentlichten Ergebnisse des Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) sowie der Markteinführung von Insulin Lispro auf die glykämische Kontrolle und die Anzahl von schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 untersucht wurde. Von den 884 in diese Beobachtungsstudie eingeschlossenen Patienten waren 719 unter 18 Jahre alt und die Beobachtungsdauer unter Behandlung mit Insulin Lispro betrug ca. 2 Jahre. In der DCCT wurde nachgewiesen, dass die intensivierete im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu einer besseren Stoffwechseleinstellung und konsekutiv zu weniger mikrovaskulären Folgeerkrankungen führt. Problematisch war hierbei, dass es im Rahmen der Verbesserung der Stoffwechseleinstellung zu einer deutlichen Zunahme schwerer Hypoglykämien kam. In der intensiviert-behandelten Gruppe lag die Zahl schwerer Hypoglykämien zwei- bis dreifach höher als in der konventionell behandelten Gruppe. In der Versorgungsrealität wurden nach Publikation der DCCT Studie im Jahre 1993 fast alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 auf eine intensivierete Insulintherapie umgestellt. Nach Markteinführung von Insulin Lispro (=Humalog) wurde dann eine Gruppe von 676 Patienten, die auf Insulin Lispro umgestellt wurde unter Alltagsbedingungen weiter beobachtet. Wie die Fig. 1 (siehe unten) belegt, kam es nach Umstellung auf Insulin Lispro im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie zu einer Verbesserung der HbA1c-Einstellung in allen beobachteten Altersklassen von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und insbesondere auch im hier betrachteten Kollektiv von Patienten unter 18 Jahren.

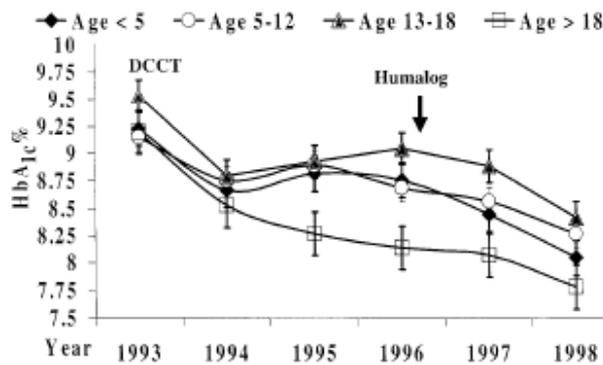


Figure 1—Impact of the DCCT report (1993) and Humalog (Fall 1996) on HbA<sub>1c</sub> levels in children and young adults with type 1 diabetes.

Besonders interessant ist hierbei, dass die Zahl schwerer Hypoglykämien trotz des unter Insulin Lispro beobachteten HbA<sub>1c</sub>-Abfalls nicht anstieg, sondern tendenziell sogar eher rückläufig war, während es unter dem HbA<sub>1c</sub>-Abfall, welcher nach Umstellung auf die ICT unter Humaninsulin in der DCCT Studie erfolgte, vermehrt schwere Hypoglykämien gab (siehe Table 4 unten).

Table 4—Diabetes care parameters by year

Year	No. of subjects	Duration* (years)	HbA <sub>1c</sub> *†	Insulin (U · kg <sup>-1</sup> · day <sup>-1</sup> )	Severe hypoglycemia*‡
1993	344	7.4 ± 0.3	9.27 ± 0.11	0.89 ± 0.01	0.28 ± 0.04
1994	478	7.4 ± 0.4	8.67 ± 0.07	0.87 ± 0.01	0.32 ± 0.05
1995	723	7.0 ± 0.3	8.70 ± 0.05	0.87 ± 0.01	0.40 ± 0.05
1996	826	8.0 ± 0.4	8.61 ± 0.05	0.86 ± 0.01	0.48 ± 0.05
1997	796	8.3 ± 0.3	8.45 ± 0.05	0.88 ± 0.01	0.43 ± 0.05
1998	772	8.7 ± 0.3	8.15 ± 0.05	0.90 ± 0.01	0.40 ± 0.04

\*Data are means ± SEM for all subjects for each year; †a significant decline in HbA<sub>1c</sub> for all ages occurred from 1993 to 1994 (P < 0.02) and from 1996 to 1997 (P < 0.01) and 1998 (P < 0.001); ‡the numbers refer to the mean number of episodes ± SEM per subject for each year.

Diese Daten zeigen für alle Altersgruppen von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 einen Vorteil unter Insulin Lispro bezüglich der Stoffwechsellkontrolle ohne eine Zunahme der Inzidenz schwerer Hypoglykämien unter Alltagsbedingungen.

Allein über diese einzelne Studie zur Versorgungsrealität wird deutlich, dass wertvolle Informationen ausgeblendet werden, wenn die Selektion des Erkenntnismaterials nur über einen reduktionistischen Filter „RCT mit 24-wöchiger Studiendauer“ gesteuert wird. Diese Daten sind somit unbedingt in die Nutzenbewertung des Berichts mit einzubeziehen.

Auch aus regulatorischer Sicht ist eine Einschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien mit mindestens 24-wöchiger Dauer 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 (EMEA/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) (EMEA/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.

Verweisen möchten wir auch auf die aktuellste Version der S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter vom 09.04.2009. In dieser wurden durch die Leitlinienkommission Empfehlungen herausgegeben, denen die strengen Kriterien der Leitlinienkommission zur Evidenzbewertung gemäß dem Vorgehen bei den Nationalen Versorgungsleitlinien zugrunde liegen und die durch ein umfangreiches Konsensusverfahren unter Beteiligung aller relevanter Interessensvertreter gewonnen wurden.

Innerhalb der S3 Leitlinien werden u.a. folgende Empfehlungen zur Insulintherapie getroffen:

1. Jede Insulintherapie soll im Rahmen einer umfassenden Diabetesbetreuung und mit Unterstützung der Familie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad „A“)
2. Die Insulintherapie soll für jedes Kind individuell ausgerichtet sein (Empfehlungsgrad „A“)
3. Für pädiatrische Patienten sollen Humaninsulin oder Insulinanaloga verwendet werden (Empfehlungsgrad „A“)
4. kurzwirksames Humaninsulin und schnellwirksame Insulinanaloga zeigen bei Kindern Unterschiede bezüglich Wirkungsbeginn und Wirkdauer und können je nach Situation zur prandialen Substitution bei Kindern flexibel verwendet werden (Empfehlungsgrad „0“)
5. in der Insulinpumpentherapie sollten kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden (Empfehlungsgrad „B“)

Das Fazit des vorliegenden Vorberichts „Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin ...“ widerspricht den evidenzbasierten Schlussfolgerungen der aktuellen S3 Leitlinien. Der Widerspruch ist durch das IQWiG aufzuklären.

**Es ist also keinesfalls davon auszugehen, dass Anforderungen an Studien mit Kindern/Jugendlichen denen mit Erwachsenen methodisch gleichgestellt sind und RCTs die einzige evidenz-basierte Information darstellt. Somit bedarf es einer umfassenden Überarbeitung des Vorberichts insbesondere im Hinblick auf den Endpunkt „Qualität der Blutzucker senkenden Therapie unter gemeinsamer Betrachtung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämierate“ und auch die evidenzbasierten Empfehlungen in der S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter.**

### **Zu Punkt 3: Einschlusskriterien für Studien und Ausschluss von Evidenz**

In die vorliegende Nutzenbewertung sind auch Studien von Subgruppen eingegangen, in denen mindestens 10 Kinder/Jugendliche pro Behandlungsarm eingeschlossen waren. Obwohl wir die Bemühungen des IQWiG, jegliche Evidenz einzubeziehen, anerkennen, ist ein solches methodisches Vorgehen für die Mehrzahl der geprüften Zielgrößen wenig aussagekräftig. Bei den meisten Zielgrößen handelt es um seltene Ereignisse, die größere Stichproben unabdingbar machen. Andererseits schließt das IQWiG wertvolle Evidenz aus seiner Beurteilung aus, wenn diese aus Studien stammt, deren Design den Vorstellungen des IQWiG nicht in allen Punkten entspricht, obwohl diese Evidenz mit dem geforderten Studiendesign gar nicht zu erlangen gewesen wäre. So begründet das IQWiG auf S. 20 des Vorberichts seine Entscheidung, für die Studie Z015 Daten zur Lebensqualität für die Subgruppe der Kinder und Jugendlichen nicht abzufragen damit, dass ein für Kinder und Jugendliche nicht validierter Fragebogen verwendet wurde.

Der in der Studie Z015 verwendete Fragebogen DQLCTQ ist für die Anwendung bei Erwachsenen validiert, die die deutliche Mehrheit der Studienpopulation stellen. Um nach dem Verständnis des IQWiG vorzugehen, hätte für die Patienten unter und über 18 Jahren entweder je ein altersadäquater, validierter Fragebogen angewendet werden sollen oder aber ein Fragebogen, der für beide Altersgruppen validiert ist. Der erste Vorschlag hätte zur Folge gehabt, dass zwei unterschiedliche Fragebogen innerhalb einer Studie verwendet worden wären. Methodisch hätte dies für das Gesamtstudiendesign einen groben Mangel dargestellt und die Fähigkeiten derjenigen in Frage gestellt, die Z015 entwickelt hatten. Die zweite Möglichkeit den Anforderungen des IQWiG gerecht werden zu können, scheitert am Fehlen eines Fragebogens der sowohl für Kinder und Jugendliche als auch Erwachsenen gleichzeitig validiert ist. Das vom IQWiG vorgeschlagene Messinstrumente DQOLY ist nur für die Altersstufen 10 – 20 Jahre validiert, in die Studien Z015 waren jedoch Patienten zwischen 12 - 49 Jahre eingeschlossen. Der vom IQWiG vorgeschlagene Fragebogen PDQOLY war darüber hinaus nicht in der internetbasierten und vom IQWiG als Referenz für validierte Fragebögen angegebene Datenbank PROQOLID enthalten. Wie dieses Dilemma zu lösen ist, und die Anforderungen des IQWiG in der Studie Z015 zu lösen gewesen wären, bleibt auch nach dem Vorbericht unklar. Die Entscheidung des IQWiG, die Daten zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit mit der Begründung „kein validierter Fragebogen verwendet“ nicht anzufordern und aus der Analyse auszuschließen, ist jedoch willkürlich und dient nicht der Wahrheitsfindung.

**Analysen von Subgruppen, auch bei kleinen Patientenzahlen, können sinnvoll sein, speziell wenn Zielgrößen wie Therapiezufriedenheit und Lebensqualität bewertet werden sollen. Diese Evidenz mit dem Verweis auszuschließen, dass in der Studie Z015 ein nicht-validierter Fragebogen angewendet wurden, ist inkorrekt. Dies ist an den verschiedenen Stellen im Vorbericht zu berichtigen und eine entsprechende Analyse bei uns anzufordern.**

### **Anmerkungen zu Ungenauigkeiten innerhalb des Vorberichts, die der Korrektur bedürfen**

1. Insulin lispro hat die Zulassung für Kinder in Europa 2000 erhalten. Damit ist im Gegensatz zu der Aussage auf Seite 69 des Vorberichts keine Marktpräsenz von 13 Jahren in diesem Patientensegment gegeben.
2. Lilly hat dem IQWiG umfassende post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen zur Verfügung gestellt. Auf S. 21 verweist der Vorbericht auf unvollständige

Übermittlung bzw. intransparente Daten. Diese inkorrekten Aussagen müssen berichtigt werden. Die angeforderten Daten zu unerwünschten Ereignissen sind der von uns gelieferten Tabelle IOAE\_AC\_substne.txt enthalten.

3. Auf S. 66 und 103 wird unter Bezugnahme auf eine eigene Metaanalyse des IQWiG darauf verwiesen, dass bei der Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga ein möglicher Nachteil gegenüber kurzwirksamem Humaninsulin bestehen könnte. Begründet wird dies mit der parametrischen Nachberechnung einer Studie mit sehr kleiner Fallzahl (Tupola 2001), deren Ergebnisse von der Autorengruppe – wahrscheinlich wegen fehlender Normalverteilung der Einzeldaten - nichtparametrisch berechnet worden waren. Abgesehen von der Willkürlichkeit dieser Nachberechnung stellt sich die Frage, warum diese Studie überhaupt in die Metaanalyse einbezogen wurde (siehe dazu auch Punkt 3). Dies ist insbesondere verwunderlich, weil im Abschlussbericht A05-02 genau die geringe Fallzahl und unzureichende Power dieser Studie das IQWiG dazu veranlasste, in einem anderen Zusammenhang (es ging dabei um die HbA1c-Veränderungen) die Studie *nicht* als Nachweis für Effekte heranzuziehen. Die als beliebig empfundene Anwendung von unterschiedlichen Bewertungsmaßstäben bei der Nutzenbewertung innerhalb einer Indikation ist nicht nachvollziehbar. Nimmt man dann noch die unterschiedliche Handhabung von internationalen Bewertungsmaßstäben über Indikationsgrenzen hinweg hinzu (z.B. Vorberichte A05-19a, A05-19b, A05-19c; Punkt 4.1.5; medizinisch begründeter Umgang mit unterschiedlichen Empfehlungen von AKDÄ und EMEA zur Studiendauer), dann ist bei Bewertungen mit dieser potentiellen Tragweite für das GKV-System eine konsequente Qualitätssicherung bei der Erstellung von Berichten durch das IQWiG zu fordern, um einen möglichen Eindruck von Beliebigkeit erst gar nicht aufkommen zu lassen.

### **Fazit**

Der vorliegende Vorbericht zum Auftrag A08-01 fokussiert auf Zielgrößen bei der Nutzenbewertung, die einerseits den speziellen Anforderungen des Patientenkollektivs „Kinder und Jugendliche“ nicht gerecht werden und lässt andererseits die Zielgröße „postprandiale Blutglukosewerte“ außer Acht, die evidenzbasiert einen langfristigen Patientennutzen darstellt. Darüber hinaus werden internationale Standards missachtet und Evidenz auf der Basis falscher Annahmen ausgeschlossen.

Insgesamt gesehen kann der Vorbericht nicht dazu beitragen den Verordnungsstatus für kurzwirksame Insulinanaloga im Hinblick auf die BMG Beanstandung zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ zu ändern.

Bad Homburg, 28.07.2009

### **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>

Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie T, Anderson J, Garg SK. The Impact of the Diabetes Control and Complications Trial and Humalog Insulin on Glycohemoglobin Levels and Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001 24:430-434

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

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.

EMA. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 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. ICH Topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. Note for guidance. CPMP/ICH/2711/99 2001

EMA. Paediatric committee. Rules of procedure. EMA/348440/2008 2008

Heise T, Heinemann L. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: an evidence-based medicine assessment. *Curr Pharm Des* 2001; 7(14): 1303-25.

IDF Leitlinie. Guideline for Management of Postmeal Glucose. [www.idf.org](http://www.idf.org). 2007

Lindholm A, Jacobsen LV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40(9): 641-59

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

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>

Oiknine R, Berbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65(3): 325-40.

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Aktualisierung 2009- Version 1.0 vom 09.04.2009. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Kindesalter\\_2009.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Kindesalter_2009.pdf)

Suh SW et al: Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007 Sep;55(12):1280-6

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

## **A 1.5 Novo Nordisk Pharma GmbH**

### **Autoren:**

El-Haschimi, Karim, Dr.

Rendschmidt, Til

Schnorpfeil, Willi, Dr.

### **Adresse:**

Dr. Karim El-Haschimi

Novo Nordisk Pharma GmbH

Brucknerstraße 1

55127 Mainz

## **Stellungnahme zum Vorbericht**

### **„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. Hintergrund des Verfahrens**

##### **1.1. Grund des Verfahrens: Beanstandung durch das BMG**

Die erneute Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes mellitus resultiert aus der Entscheidung des G-BA über einen Therapieausschluss auf Basis des Abschlussberichts zum Verfahren A05-02. Diese Entscheidung wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) am 8. Mai 2008 beanstandet, da der Beschluss des G-BA den besonderen Belangen der Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen nicht ausreichend Rechnung trug<sup>1</sup>.

Die Darstellung, das neuerliche Verfahren sei auf Grund fehlender Datenlieferungen von Novo Nordisk notwendig geworden, ist nicht korrekt, da Novo Nordisk alle vom IQWiG angeforderten Daten zur Verfügung gestellt hat. Wäre tatsächlich die Datenlage Ursache der neuerlichen Nutzenbewertung, so dürfte diese nicht stattfinden, da alle Daten zur Verfügung standen und somit die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf Basis der ersten Nutzenbewertung (Verfahren A05-02) ebenso Gültigkeit hätte, wie die anschließende Beanstandung durch das BMG. Die diesbezüglich vom IQWiG gewählten, unzutreffenden Formulierungen lassen daher die Frage nach der Intention aufkommen.

##### **1.2. Grund für die Beanstandung durch das BMG:**

Als Grund für die Beanstandung des BMG wurde angeführt, dass eine Umstellung der Insulintherapie vom Patienten aus medizinischen Gründen eine über das übliche Maß hinausgehende Therapietreue erfordert, insbesondere eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten. Eine entsprechende Eigenverantwortung für die Änderung der Ernährungsgewohnheiten kann von Minderjährigen nicht verlangt werden. Die durch eine Umstellung notwendige Änderung der Ernährungsgewohnheiten wird vom BMG angesichts der Schwere des Krankheitsbildes und der Besonderheit der sehr individuellen Therapie als massiver Eingriff gewertet, der durch den geringen Umfang der möglichen Einsparungen zu Gunsten der GKV nicht gerechtfertigt wird.

#### **2. Zielgrößen für eine neuerliche Nutzenbewertung:**

Als Konsequenz dieser Vorgeschichte muss das Ziel einer vergleichenden Untersuchung zwischen kurzwirksamem Human- und Analoginsulin die Frage sein, wie sich die unterschiedlichen Anwendungsvorschriften aus den Fachinformationen der Präparate auf den Alltag der betroffenen Kinder auswirken. Wie bereits ausführlich dargelegt wurde<sup>2</sup>, wäre es daher notwendig, eine Methodik zu entwickeln, die sich an der Beanstandung des BMG orientiert.

Auch in der wissenschaftlichen Erörterung zum Berichtsplan am 16. Dezember 2008 wurde vorgetragen, dass die vorgesehene Methodik nicht auf die Bedürfnisse von Kindern eingeht, da die klinisch relevanten Unterschiede zwischen Humaninsulin und Analoginsulin nicht berücksichtigt werden, sondern ausschließlich auf Behandlungsendpunkte abgehoben wird<sup>3</sup>. Bei kurzwirksamem Humaninsulin und kurzwirksamem Analoginsulin handelt es sich jedoch um unterschiedliche Stoffklassen, die verschiedene Therapieoptionen in Hinblick auf die erforderliche Flexibilität bei Kindern und Jugendlichen eröffnen. Diese sind in den Fachinformationen niedergelegt. Daher wurden im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung besser geeignete Bewertungsparameter vorgeschlagen, wie z.B. die Möglichkeit der Gabe nach der Mahlzeit, die Wirkdauer, die Erfordernis von Zwischenmahlzeiten und die Steuerbarkeit der Insulintherapie. Auch die Einbeziehung postprandialer Blutzuckerwerte, die zu einer normnahen Einstellung gehören, in die Bewertung könnte einen therapeutisch relevanten Zusatznutzen von schnell wirkenden Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin zu Tage bringen.

Bedauerlicherweise wurden diese Vorschläge zum Berichtsplan im Lauf des weiteren Verfahrens nicht berücksichtigt. Stattdessen wurde für die Nutzenbewertung der Anwendung bei Kindern eine Methodik gewählt, die an das vorangegangene Verfahren der Bewertung für Erwachsene angelehnt ist und die eher für ältere Patienten mit Typ 2 Diabetes relevante Zielgrößen wie Mortalität und Folgekomplikationen untersucht. Die Konsequenzen, die sich aus der Umstellung der Insulintherapie für den Tagesablauf der jungen Patienten mit Typ 1 Diabetes ergeben, werden jedoch nicht untersucht.

Auch können und dürfen schwere Hypoglykämien bei Kindern unter 7 Jahren keine Zielgröße sein, da dieser Studienparameter bedeuten würde, ein Studiendesign zu wählen, das die Entstehung schwerer Hypoglykämien mit einer ausreichend hohen Wahrscheinlichkeit in einer Anzahl von Fällen begünstigt, die die Feststellung eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den unterschiedlichen Therapiealternativen möglich macht. Generell sollte bei Studien mit Kindern berücksichtigt werden, dass eine strikte Absenkung auf einen Zielwert des HbA<sub>1c</sub> von 6,5% nur unter Inkaufnahme eines erhöhten Risikos für Hypoglykämien erreichbar ist, was sich auch in den vorliegenden Studien deutlich zeigt, wo überwiegend HbA<sub>1c</sub> -Werte über 8% berichtet werden. Daher können auch geringe Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub> -Wertes einen Therapieerfolg darstellen. Vor diesem Hintergrund muss auch die in der Studie 2126 festgestellte, statistisch signifikante Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> um ca. 0,2 Prozentpunkte in einer Nutzenabwägung anerkannt werden.

### **3. Weitere methodische Aspekte**

Zur Darstellung des Verzerrungspotentials bzw. der Ergebnissicherheit der berichteten Hypoglykämien ist festzustellen, dass in der Studie ANA-2126 (genau wie in der Studie ANA-1507) im Studienprotokoll eine international akzeptierte Definition der Hypoglykämien nach klaren Kriterien vorgenommen wurde: Schwere Hypoglykämien mit ZNS-Symptomatik, die bei einer gemessenen Blutglukose unter 50mg/dl bzw. Besserung der Symptomatik nach Glucagon bzw. i.v.-Gabe eine Fremdhilfe erforderlich machen, werden von leichten Hypoglykämien mit einer gemessenen Blutglukose unter 50mg/dl sowie symptomatischen Hypoglykämien ohne Bestätigung durch eine Blutzuckermessung abgegrenzt.

Eine für eine wissenschaftliche Beurteilung ungewöhnliche Darstellung wählt das IQWiG in Bezug auf diabetische Ketoazidosen, indem an verschiedenen Textstellen mehrfach versucht wird, eine „numerische Auffälligkeit“ bei jedoch fehlender statistischer Signifikanz des Unterschieds zwischen Insulinaspart und Humaninsulin besonders hervorzuheben. Zahlreiche andere numerische Auffälligkeiten, die danach einen Nutzen von Insulinanaloga über Humaninsulin nahe legen müssten,

werden dagegen korrekt auch nur als „nicht statistisch signifikant unterschiedlich“ berichtet. Hier stellt sich vordergründig die Frage nach dem Grund dieser unausgewogenen Darstellung.

Den methodischen Anforderungen des IQWiG an eine genügend sichere Datenlage für die Beurteilung eines Zusatznutzens folgend, müsste Kindern und Jugendlichen über prägende Entwicklungsphasen hinweg eine Teilnahme an mehrjährigen vergleichenden Interventionsstudien unter alltagsfernen Bedingungen zugemutet werden. Dabei ist jedoch nicht zu erwarten, dass sich die vom IQWiG hauptsächlich benannten mikro- und makrovaskulären Endpunkte überhaupt entscheidend veränderten, bevor nicht ein Zeitraum von deutlich mehr als 10 Jahren überschritten wäre. Die Ausweitung von Studien auf einen derart langen Zeitraum ist unvertretbar; vielmehr ist zu fordern, die bestverfügbare Evidenz zu verwenden, um zusätzliche Erkenntnisse zu gewinnen. Auch Studien über kürzere Zeiträume als 24 Wochen sollten bei Kindern regelmäßig in die Bewertung einbezogen werden. Die Europäische Zulassungsbehörde EMA fordert für Studien an Kindern sogar lediglich Pharmakokinetikstudien, wenn bei Kindern von einer vergleichbaren Dosis-Wirkungs-Beziehung wie bei Erwachsenen ausgegangen werden kann<sup>4</sup>.

Im Rahmen der bestverfügbaren Evidenz sollte auch die zumindest informative Berücksichtigung auch nicht validierter Fragebögen zur Patientenzufriedenheit (z.B. ANA-1415<sup>5</sup>) erneut überdacht werden. Bei dem in der Studie 1507 verwendeten Fragebogen handelt es sich um eine ins Polnische und zurück übersetzte Form des DTSQ, der die Therapiezufriedenheit misst. Er wurde für die Befragung der Eltern der 2- bis 6-jährigen Patienten angepasst, da eine direkte Befragung 2- bis 6-jähriger Kinder zur Zufriedenheit mit ihrer Therapie nicht möglich ist. Der vom IQWiG vorgeschlagene Fragebogen PDQOL hingegen erfasst die Lebensqualität der Eltern von Kindern, die an Diabetes mellitus leiden und bildet die Zufriedenheit mit der Therapie nicht ausreichend ab<sup>6</sup>. Die Untersuchung der Zufriedenheit der Eltern mit der Behandlung ihrer Kinder führt in der Studie 1507 zu eindeutigen Ergebnissen: Im Studienarm mit Insulinpumpentherapie mit Insulinaspargart zeigt sich ein signifikant besseres Ergebnis gegenüber den beiden anderen Studienarmen, sowohl in der Gesamtzufriedenheit, als auch in der berichteten Häufigkeit von Hypoglykämien, das in der Bewertung nicht unberücksichtigt bleiben darf.

Eine weitere Forderung, die Kindern nicht zuzumuten ist, ist eine Verblindung des Insulins. Bei korrekter Durchführung würde dies für die Kinder bei jeder einzelnen Mahlzeitenanwendung eines kurz wirksamen Insulins über den mehrjährigen Studienzeitraum eine Doppelinjektion bedeuten: entsprechend der Zulassung müsste Humaninsulin mit einem Spritz-Ess-Abstand ca. 30 Minuten vor der Mahlzeit gegeben werden, ein schnell und kurz wirksames Analogon zur Mahlzeit bzw. noch nach Beginn der Mahlzeit. Der jeweils andere Zeitpunkt wäre durch eine weitere Placeboinjektion zu verblenden. Da nicht bekannt wäre, welches der Insuline mit unterschiedlicher Kinetik für den Blutzuckerlauf verantwortlich wäre, bestünde die Gefahr, dass Fehlannahmen über die Insulinwirkung zu einer fehlgeleiteten Dosisanpassung mit z.B. nachfolgend erhöhtem Hypoglykämierisiko führen könnten.

Auch die Forderung der randomisierten Zuteilung der Patienten zu einer Pumpentherapie (S. 21 des Vorberichts) kann in der Realität nicht umgesetzt werden, da es nicht dem Zufall überlassen werden kann, welches Kind mit täglich mehrmaligen Injektionen und welches mit einer Insulinpumpe behandelt wird. Die Entscheidung für die eine oder andere Therapieform wird in Zusammenarbeit mit den betroffenen Familien in einem Abwägungsprozess so getroffen, dass die Implementierung der Therapie in den Lebensalltag der Familien möglichst reibungslos vorgenommen werden kann. Die zufällige Zuteilung würde voraussetzen, dass in

allen Familien gleiche Lebensumstände herrschen. Daher ist der Ausschluss des Therapiearms „Insulinpumpentherapie“ der Studie ANA 1507 auf Grund der fehlenden Randomisierung nicht gerechtfertigt.

Diesem artifiziellen Ideal der wissenschaftlichen Evaluation mit unzumutbarer Belastung der jungen Patienten und ihrer Familien steht eine mehrfach empfohlene praxisnahe Beurteilung unter Einbeziehung der Expertise der Fachgesellschaft gegenüber. Unverständlich ist dies vor allem, da der Zusatznutzen von Insulinen unterschiedlicher Kinetik in Bezug auf die leitliniengerechte Anpassung der Therapie an den flexiblen Alltag von Kindern und Jugendlichen besonders offensichtlich ist.

#### **4. Pharmakokinetik und praktische Implikationen**

Insulinaspart weist gegenüber Humaninsulin eine etwa doppelt so schnelle subkutane Aufnahme mit schnellerem Wirkbeginn sowie eine ca. zweifach höhere Spitzenkonzentration und eine kürzere Wirkdauer auf.<sup>7,8</sup>

In allen bisherigen Stellungnahmen von Novo Nordisk zu den IQWiG-Aufträgen mit Bezug auf kurz wirksame Insulinanaloge wurden bereits zahlreiche Belege zitiert, dass Insulinaspart gegenüber Humaninsulin aufgrund der unterschiedlichen Kinetiken eine überlegende Regulation der postprandialen Blutzuckerspiegel aufweist.

Besonders bei Kindern kommen diese Vorteile der schnell und kurz wirksamen Analoga zum tragen. Der Zusatznutzen zeigt sich z.B. bei der Injektion nach einer Mahlzeit entsprechend der tatsächlich gegessenen Kohlenhydrate, wenn Mahlzeiten vorzeitig abgebrochen werden, um zu spielen. So kann Hypoglykämien individuell vorgebeugt werden. Ein weiteres Beispiel ist die Injektion direkt vor der Mahlzeit, wenn Schulkinder mittags hungrig heimkehren, und eine weitere Verzögerung des Tagesablaufs durch einen mindestens halbstündigen Spritz-Ess-Abstand nicht opportun ist.

Die vom IQWiG propagierte Gabe von Humaninsulin ohne Spritz-Ess-Abstand entspricht einer nicht mit ausreichender Evidenz belegten Minderheitenmeinung ohne breite Akzeptanz in der diabetologischen Fachwelt. Es fehlt eine über die Kinetik nachvollziehbar begründbare und evidenzgesicherte Untermauerung, dass eine Gabe von Humaninsulin direkt zur Mahlzeit (ohne Spritz-Ess-Abstand) in gleichem Maße wie ein Analogon in der Lage wäre, eine postprandiale Hyperglykämie zu vermeiden.

Nach evidenzbasierten internationalen Leitlinien sind postprandiale Blutzuckerspitzen schädlich und müssen verhindert werden<sup>9</sup>. Auch die aktuellen Deutschen Leitlinien empfehlen im Sinne der Prävention diabetesbedingter Folgeerkrankungen eine normnahe Blutglukoseeinstellung unter Berücksichtigung postprandialer Blutglukosewerte als patientenrelevantes Therapieziel.<sup>10</sup> Sollten nun Kinder ohne medizinische Notwendigkeit aufgrund des Fazits des IQWiG Vorberichts jedoch zum Rückschritt auf Humaninsulin gezwungen werden, sind die langfristigen Folgen nach Erreichen des Erwachsenenalters nicht kalkulierbar.

#### **5. Rechtliche Aspekte**

Dass bei der Umstellung von kurzwirksamem Analog- auf kurzwirksames Humaninsulin eine Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und des Tagesablaufes erfolgen muss, ergibt sich zwingend aus der Zulassung, da eine postprandiale Gabe ausschließlich bei kurzwirksamem Analoginsulin zulassungsgemäß ist. Die im Laufe der Anhörungen zum vorherigen Verfahren und zum Berichtsplan immer wieder vorgebrachte postprandiale Gabe von Humaninsulin stellt eine nicht zulassungsgemäße Verwendung (Off label use) dar, weshalb nicht angenommen werden

darf, dass im Rahmen einer erzwungenen Umstellung Humaninsulin bei Kindern postprandial oder ohne die Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes verwendet werden würde.

## **6. Konsequenzen**

Es ist zu klären, wie sich eine Umstellung der Therapie von Kindern, die im Moment entweder nur mit kurzwirksamen Insulinanaloga oder sowohl mit kurzwirksamen Insulinanaloga, als auch mit kurzwirksamem Humaninsulin behandelt werden, auf ihren Alltag auswirken würde. Patientenbezogene Verordnungsdaten<sup>11</sup> zeigen, dass 2/3 der betroffenen Kinder ausschließlich mit kurzwirksamen Insulinanaloga behandelt werden, ca. 10% erhalten sowohl kurzwirksame Insulinanaloga, als auch kurzwirksames Humaninsulin. Nur ca. 25% der jugendlichen Patienten erhalten als kurzwirksames Insulin ausschließlich Humaninsulin. Dies bedeutet, dass im Falle einer Beibehaltung des Beschlusses des G-BA die Therapie von ca. 50.000 Kindern und Jugendlichen umgestellt werden müsste. Die Konsequenzen dieser Umstellung, die das BMG zu seiner Beanstandung veranlasst haben, werden durch das neuerliche Verfahren jedoch nicht untersucht.

### **Fazit:**

1. Die Nutzenbewertung weist erhebliche methodische Mängel auf und geht an der Aufgabenstellung und der Lebenswirklichkeit von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 vorbei.
2. Die Unterschiede der Wirkstoffe ergeben sich aus der Pharmakokinetik und sind in der Zulassung verankert (Fachinformation).
3. Die Konsequenzen einer möglichen Umstellung, die 50.000 Kinder und Jugendliche betreffen würde, werden nicht untersucht.

---

<sup>1</sup> Schreiben des BMG an den Gemeinsamen Bundesausschuss vom 8. Mai 2008

<sup>2</sup> Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A08-01, Seite A21 ff (liegt dem IQWiG vor)

<sup>3</sup> Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A08-01, Seite 40-41 (liegt dem IQWiG vor)

<sup>4</sup> NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION (CPMP/ICH/2711/99)

<sup>5</sup> Danne T, Rastam J, Odendahl R, Nake A, Schimmel U, Szczepanski R 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- *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5):278-285

<sup>6</sup> Cappelleri Joseph C, Development and validation of the Well-being and Satisfaction of CAREgivers of Children with Diabetes Questionnaire (WE-CARE); *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6: 3. doi:10.1186/1477-7525-6-3

<sup>7</sup> Fachinformation NovoRapid®, August 2007

<sup>8</sup> Fachinformation Actrapid®, Dezember 2008

<sup>9</sup> Leitlinie für die postprandiale Glukoseeinstellung, International Diabetes Federation, 2008, [http://www.idf.org/webdata/docs/German\\_GMPG%20Final%20110108.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/German_GMPG%20Final%20110108.pdf)

<sup>10</sup> Evidenzbasierte DDG Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“, 2009; [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Kindesalter\\_2009.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Kindesalter_2009.pdf)

<sup>11</sup> Patiententracking der Firma Insight Health, Verordnungsdaten 2008, Patienten mit Geburtsjahr nach 1980, Stichprobe ca. 11% der deutschen GKV-Versicherten

## **A 1.6 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

### **Autoren:**

Frick, Markus, Dr.

Knollmeyer, Johannes, Dr.

von Stritzky, Berndt, Dr.

### **Adresse:**

Dr. Johannes Knollmeyer

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Potsdamer Straße 8

10785 Berlin

bzw.

Industriepark Hoechst

Gebäude K703

65926 Frankfurt

**Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH**  
**zum IQWiG-Vorbericht [A08-01]**  
**Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen**  
**mit Diabetes mellitus Typ 1**  
**vom 28.06.2009**

***„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ (Piaget)***

## **1. Grundsätzliches**

Die pharmazeutischen Unternehmen wurden in den letzten Jahren wiederholt aufgefordert, auch Studien zur Anwendung von Arzneien bei Kindern durchzuführen und eine entsprechende Zulassung für den Einsatz in der Pädiatrie zu erreichen. Dieser Aufforderung sind eine Reihe von Unternehmen, darunter Sanofi Aventis, nachgekommen. Die kürzlich erfolgte Zulassung von Insulin Glulisin bei Kindern und Jugendlichen ist das Resultat einer solchen Bemühung.

Auf der anderen Seite werden durch den G-BA Nutzenbewertungen initiiert und durch das IQWiG umgesetzt, die in einer Einschränkung der Erstattung von Präparaten durch die gesetzlichen Krankenkassen resultieren können. Dieses Vorgehen ist aus politischer Sicht wenig durchdacht und stellt die Ernsthaftigkeit der politischen Bemühungen in Frage, Arzneien grundsätzlich auch für Kinder in klinischen Studien zu untersuchen und später zuzulassen.

### **1.1 Therapieziele**

*„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“* (Piaget) darf als Aufforderung an die Verfasser des IQWiG Vorberichts zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 verstanden werden, nicht einfach die Systematik des Abschlussberichts A05-02 auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Insbesondere in den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) werden für Kinder und Jugendliche spezifische Aspekte einer pädiatrischen Diabetologie ausformuliert. Dort wird ausgeführt,

dass neben **möglichst niedrigen HbA1C-Werten** folgende Therapieziele im Vordergrund stehen [1]:

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

Ergänzende Quellen sind insbesondere die evidenzbasierten „Clinical Practice Guidelines“ der australischen Gruppe pädiatrischer Endokrinologen [4] sowie die konsensbasierten Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetologie (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) [5-22].

Aus den genannten Therapiezielen lassen sich die Endpunkte einer Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen direkt ableiten. Diese umfassen zunächst nicht die vom IQWiG favorisierten Bewertungskriterien wie die Reduktion der Morbidität und Mortalität und machen klar, dass bei Kindern und Jugendlichen nur Surrogate wie die Risikofaktoren Bluthochdruck, Dyslipidämie, Adipositas und Rauchen abgebildet werden können.

Folgende Zielgrößen halten wir zum Beispiel auf dem Boden der genannten Literatur neben den vom IQWiG definierten Kriterien für sinnvoll:

- HbA<sub>1c</sub> aus Studien von min. 8-12 Wochen Dauer
- Postprandiale Blutzuckerwerte aus Studien von mindestens 8-12 Wochen Dauer
- Inzidenz von Hypoglykämien, Ketoazidosen, diabetischen Komata (unadjustiert und unter Berücksichtigung der HbA<sub>1c</sub> -Einstellung) aus Studien mit mindestens 4 Wochen Dauer unter Berücksichtigung aller Schweregrade
- Verhinderung der Entwicklung von Bluthochdruck, Dyslipidämie und Adipositas
- Normale körperliche Entwicklung
- Normale psychosoziale Entwicklung
- Spritz-Ess Abstand (Flexibilität der Insulingabe)

Alleine auf dem Boden dieser Argumentation fordern wir eine vollständige Neubewertung des Themas durch das IQWiG. Da wir auf diesen Umstand bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan hingewiesen haben, erlaubt es auch der Hinweis auf den Verfahrensstand nicht, diese Argumente zu übergehen, sondern die Nichtberücksichtigung der ohne Zweifel validen Punkte sollte zum Anlass genommen werden, die Bereitschaft des IQWiG zu einer konstruktiven Diskussion in Frage zu stellen.

## **1.2 Medikation**

Die von der DDG ausformulierten Therapieziele spiegeln sich auch in der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung des Diabetes mellitus wieder. Dabei geht es um die Optimierung eines Therapieprinzips, in dem Wirkstoffe mit guter Stoffwechselkontrolle und möglichst geringen Hypoglykämieraten entwickelt werden, die eine adäquate körperliche Entwicklung und die psychosoziale Einbettung der Patienten erlauben.

Die in diesem Vorbericht bewerteten kurzwirksamen Insulinanaloga erlauben die Erreichung wichtiger durch die DDG formulierte Grundsätze: „Eine Insulintherapie sollte für jedes Kind individuell ausgerichtet werden. Wichtige Aspekte dabei sind (u.a.) die flexible Abstimmung der Insulininjektionen und Mahlzeiten mit dem Tagesablauf des Patienten (der Therapieplan darf die soziale Integration nicht behindern). [2,3]“

Diese Optimierung des Therapieprinzips und deren klinische Parameter finden durch das IQWiG im Vorbericht keine oder nur eingeschränkte Berücksichtigung.

## **1.3 Studiendauer**

Aus den oben genannten Therapiezielen und den Prinzipien der „Good Clinical Practice“ ergeben sich auch Konsequenzen für die in der Entwicklung von Medikamenten durchgeführten Studien. So gelingt es in der Klinik mit Studien von deutlich kürzerer als den vom IQWiG geforderten 24 Wochen (2x24 Wochen für Cross-over Studien) valide Evidenz zur relativen Blutzuckereinstellung ( $HbA_{1c}$ , 8-12 Wochen [23]) und zur Häufigkeit von Hypoglykämien (12 Wochen [23]) zu erhalten. Sie machen damit Studien mit längerer Dauer nicht notwendig und ethisch im Hinblick auf die gestellten Fragen für nicht vertretbar. Das gilt für Erwachsene aber in besonderer Weise natürlich auch für Kinder und Jugendliche. Daraus ergibt sich die Forderung, alle Studien unabhängig von der Studiendauer, in Abhängigkeit vom bewerteten Endpunkt, für die vorliegende Bewertung zu berücksichtigen.

## 2. Wirksamkeit kurzwirksamer Insulinanaloga

Die Nahrungsaufnahme bei Kindern und Jugendlichen ist im Vergleich zu Erwachsenen häufig höchst variabel und schwer zu kontrollieren [26]. Damit muss die prandiale Substitution den besonderen Rahmenbedingungen eines Diabetes bei Kindern und Jugendlichen Rechnung tragen. Kurzwirksames Humaninsulin und kurzwirksame Insulinanaloga zeigen bei Kindern Unterschiede bezüglich Wirkungsbeginn, Wirkmaximum und Wirkdauer und können je nach Situation zur prandialen Substitution bei Kindern flexibel verwendet werden [2, 24, 25].

Ein besonderer Vorteil von kurzwirksamen Insulinanaloga ist die Möglichkeit, diese auch postprandial anzuwenden [27-31]. Zwar sind die Blutzuckerwerte bei postprandialer Gabe im Vergleich zu präprandialer Gabe erhöht [27,29], entsprechen aber immer noch denen von präprandial gegebenem Humaninsulin [29]. Diese Ansicht wird im Vorbericht des IQWiG geteilt, in dem es in der Zusammenfassung der Studien über 24 Wochen konstatiert, dass kurzwirksame Insulinanaloga wirksam und sicher postprandial im Vergleich zu Humaninsulin mit einem Spritz-Ess-Abstand von 15-30 Minuten angewendet werden können. Damit ergeben sich in dieser Altersgruppe mögliche Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga im Hinblick auf postprandiale Blutzuckerwerte und eine Senkung der Hypoglykämierate [32,33]. Bei vergleichbarer Blutzuckereinstellung und Hypoglykämiehäufigkeit stellt die postprandiale Gabe einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen dar.

Die Insulinpumpentherapie ist eine wichtige Indikation zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga. In einer europäischen Querschnittstudie bei über 1000 Kindern mit Insulinpumpentherapie verwendeten über 99 % kurzwirksame Insulinanaloga [34], in Deutschland verwenden ca. 80 % der Kinder bzw. Jugendlichen mit Insulinpumpentherapie kurzwirksame Insulinanaloga [35]. Das IQWiG findet auf der Basis einer kleinen pädiatrischen randomisierten kontrollierten Studie [37] keinen Nachweis für einen relevanten Vorteil der Insulinanaloga in dieser Indikation. Es erscheint jedoch unverständlich, warum in die Bewertung keine Metaanalyse eingeht, die einen signifikanten Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zeigt [36].

## 3. Hypoglykämien

Hypoglykämien sind die häufigsten Akutkomplikationen bei Diabetes [38]. Eine retrospektive Auswertung an Kindern und Erwachsenen in England ergab, dass Hypoglykämie die häufigste diabetesbedingte Notfalleinweisungsdiagnose war [39]. Für die Deutsche Diabetes Gesellschaft sind [2]:

4 / 12

- Hypoglykämien die häufigste akute Nebenwirkung der Insulintherapie und besonders bei Kleinkindern von großer praktischer Bedeutung.
- Asymptomatische und leichte bis mittelgradige Hypoglykämien können fast täglich auftreten. Schwere Hypoglykämien, bei denen der Patient auf fremde Hilfe angewiesen ist bzw. bei denen Bewusstlosigkeit und/oder Krämpfe auftreten, sind selten, sollten jedoch möglichst ganz vermieden werden.
- Eine geringe Inzidenz schwerer Hypoglykämien ist neben einem niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Wert das Wichtigste Qualitätsmerkmal für die Diabetestherapie.

Im DCC-Trial traten 55 % der schweren Hypoglykämien während des Schlafes auf [40]. Aus zwei Studien [41,42] ergeben sich Hinweise, dass die Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga die Zahl nächtlicher Hypoglykämien reduziert. In Gale [41] heißt es dazu „The overall frequency of symptomatic hypoglycaemia did not differ, but patients on insulin lispro were less likely to experience hypoglycaemia between midnight and 6 a.m., and more likely to experience episodes from 6 a.m. to midday.“ Heller et al. [42] führen aus: “The rate of major nocturnal (24.00-06.00 h) hypoglycaemic episodes was 72% lower with insulin aspart than with human insulin (0.067 vs. 0.225 events/month; P = 0.001).” Auch wenn die fehlende Berücksichtigung dieser Daten aufgrund der vom IQWiG definierten Kriterien gerechtfertigt sein kann, bleibt es unverständlich, warum diese wichtigen Daten nicht als hinweisend mit herangezogen werden, um Kindern und Jugendlichen eine bestmögliche Therapie zukommen zu lassen.

Ein methodisch alternatives und zu forderndes Vorgehen wäre es, die Sicherheitsdaten zum Thema Hypoglykämien insgesamt zu bewerten, ungeachtet der vom IQWiG definierten Ein- und Ausschlusskriterien. So sind Daten aus der Spontanberichterstattung sowie aus nicht-interventionellen Studien besser geeignet die in der Praxis tatsächliche Hypoglykämiehäufigkeit zu beschreiben als randomisierte kontrollierte Studien. Darüber hinaus reichen für die Bewertung von Hypoglykämien deutlich kürzere als die vom IQWiG geforderten Studien über 24 Wochen.

## 4. Methodik

### 4.1 Einschluss von Studien jenseits von RCTs

Evidenzbasierte Medizin bezieht die ergebnisrelevanten Erkenntnisse nicht ausschließlich aus RCTs. Auch im vorliegenden Bericht wurde erneut eine unzulässige Datenreduktion vorgenommen, die dem Grundsatz der evidenzbasierten Medizin widerspricht, die jeweils beste verfügbare Evidenz zu nutzen [43]. Im vorliegenden Bericht wurden nach Ausschluss von Duplikaten insgesamt 491 Arbeiten in der Literaturrecherche identifiziert, 473 allerdings bereits auf Basis des Titels / Abstracts aussortiert. Von den 18 potentiell relevanten Arbeiten ging nicht eine Arbeit in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Diese Zahlen illustrieren eindrücklich wie realitätsfern die vom IQWiG angelegten Kriterien zur Bewertung des Sachverhalts sind, zumal insbesondere bei Kindern der Erfahrungsschatz der praktischen Evidenz und Daten aus nicht-kontrollierten Beobachtungsstudien eine besondere Rolle spielen. Damit ergibt sich auch die Forderung, dass diese Erkenntnis auch zu einer Neuformulierung der Zielgrößen hätte führen müssen.

### 4.2 Ketoazidotische Komata

Ketoazidotische Komata und Ketoazidosen ohne Koma wurden in den Studien im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst. Die Häufigkeit dieser Ereignisse wird als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt zusammen mit einer Prozentangabe. Nach unserer Ansicht stellt dies eine grobe Vereinfachung der Datenlage dar. Zu fordern ist der Anteil von Patienten mit mindestens einem Ereignis, dies aber bezogen auf ein Patientenjahr (bei unterschiedlicher Laufzeit der Studien) wie auch die Häufigkeit von Ereignissen pro Patient und Jahr.

### 4.3 Sensitivitätsanalysen für das Verzerrungspotential fehlen

Es waren Sensitivitätsanalysen zur Bedeutung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse geplant aber in den Sensitivitätsanalysen ab Seite 62 nicht berichtet. Auf Seite 62 heißt es: *„Mit Ausnahme der Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien für den Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin wurde keine auffällige Heterogenität der Ergebnisse festgestellt. Da die genannte Meta-Analyse lediglich die Ergebnisse aus 2 Studien enthielt, die jeweils nicht statistisch signifikant und unterschiedlich gerichtet waren, wurden keine weiteren Analysen zur Klärung statistischer Heterogenität*

6 / 12

durchgeführt. Darüber hinausgehende Sensitivitätsanalysen waren ebenfalls nicht erforderlich.“ Dabei stellt sich die Frage, wie eine „Erforderlichkeit“ festgestellt wurde. Diese kann sich unserer Meinung nach erst nach Abschluss der Analysen als nicht notwendig erweisen. Der fehlende Nachweis eines Unterschieds zwischen zwei Therapiestrategien alleine reicht nicht aus, um die fehlende Durchführung einer Sensitivitätsanalyse zu begründen.

#### **4.4 Ausschluss von Studien**

Auf Seite 12 heißt es zum Thema Verzerrungspotentiale: *„Wurde ein kleiner Anteil von Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, so wurde dies im Rahmen dieses Berichts nicht als wesentliche Verletzung angesehen. In den Fällen, in denen eine „relevante“ Verletzung des ITT-Prinzips konstatiert wurde, lag die Rate der in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bei über 10 % (insgesamt) oder der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen betrug mehr als 5 Prozentpunkte.“* Diese willkürlich festgelegte Grenze für bei der Bewertung der Studie 2126 (Aspart vs. Humaninsulin) zu einer Einstufung des Verzerrungspotentials des Endpunktes als „hoch“. Bei der Bewertung der Studie 2126 (Lispro vs. Humaninsulin) führte eine Nichtberücksichtigungsrate von 8% zwischen den Behandlungsgruppen zu einer Einstufung des Verzerrungspotentials des Endpunktes als „hoch“ aufgrund der 5% Grenze. Diese Einstufungen erscheinen beliebig und es findet sich im Vorbericht keine Rechtfertigung für die gewählten Grenzen. Eine Grenzziehung bei 15 bzw. 10% hätte z.B. zu einer deutlich besseren Einstufung der Studien 1507 und 2126 im Hinblick auf das Verzerrungspotential geführt.

#### **5. Fazit**

Kurzwirksame Insulinanaloga sind, den Therapiezielen der einschlägigen Fachgesellschaften entsprechend, entwickelt worden, um durch geringere Hypoglykämieraten, Verbesserung der Blutzuckereinstellung (HbA<sub>1c</sub>, postprandialer Zucker) und eine Erhöhung der Flexibilität unter anderem den besonderen Anforderungen der pädiatrischen Diabetologie gerecht zu werden. Diese Vorteile machen sich im Alltag durch eine flexiblere Handhabung und bessere psychosoziale Integration von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes mellitus bemerkbar. Viele der Vorteile werden aber durch einen schematischen, nicht der Zielgruppe gerecht werdenden Bericht, nicht erfasst. Diese fehlende Zielorientierung ist einer der Hauptkritikpunkte am vorliegenden Vorbericht.

Die Arbeitsmethodik, insbesondere die willkürliche Wahl der Einschlusskriterien und die einseitige Interpretation des IQWiG führt erneut zu einer Negation des realen Zusatznutzens der kurzwirksamen Insulinanaloga. Es ist absolut unabdingbar, die Bewertungskriterien den internationalen Standards und den entsprechenden Zielvariablen (z.B. Studiendauer in Abhängigkeit vom Endpunkt) anzupassen.

## 6. Literatur

- [1] Danne T, Beyer P, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Holterhus PM, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M, Ziegler R. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diabetologie 2008; 3 Suppl 2. S181-S185
- [2] Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Karges B, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M, Podeswik A, Stachow R, von Sengbusch S, Wagner V, Ziegler R. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. 1. Auflage, Version 1.0 vom 09.04.2009
- [3] Valenzuela JM, Patino AM, McCullough J, Ring C, Sanchez J, Eidson M, Nemery R, Delamater AM. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr Psychol 2006; 31:650-60
- [4] Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. 2005
- [5] Aslander-van VE, Smart C, Waldron S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. Pediatr Diabetes 2007; 8:323-39
- [6] Bangstad et al. 2007 Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Pediatr Diabetes 2007; 8:88-102,
- [7] Betts P, Brink SJ, Swift PG, Silink M, Wolfsdorf J, Hanas R. Management of children with diabetes requiring surgery. Pediatr Diabetes 2007; 8:242-7
- [8] Brink S, Laffel L, Likitmaskul S, Liu L, Maguire AM, Olsen B, Silink M, Hanas R. Sick day management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2007; 8:401-7,
- [9] Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2008; 9:165-74
- [10] Couper J, Donaghue K. Phases of diabetes. Pediatr Diabetes 2007; 8:44-7
- [11] Court JM, Cameron FJ, Berg-Kelly K, Swift PG. Diabetes in adolescence. Pediatr Diabetes 2008; 9:255-62
- [12] Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. Pediatr Diabetes 2006; 7:343-51
- [13] Delamater AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2007; 8:340-8

- [14] Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, hl-Jorgensen K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:163-70,
- [15] Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:341-2
- [16] Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:352-60
- [17] Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Other complications and associated conditions. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:171-6
- [18] O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosisrelated diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:338-44
- [19] Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:408-18
- [20] Robertson K, Adolfsson P, Riddell MC, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:65-77
- [21] Swift PG. Diabetes education. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:103-9
- [22] Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WR, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:28-43,
- [23] EMEA. Note for guidance on clinical evaluation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. EMEA 2002 May 30
- [24] Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2100-5
- [25] Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000; 159:483-8
- [26] Powers SW, Byars KC, Mitchell MJ, Patton SR, Standiford DA, Dolan LM. Parent report of mealtime behavior and parenting stress in young children with type 1 diabetes and in healthy control subjects. *Diabetes Care* 2002; 25:313-8
- [27] Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensen LH. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2359-64
- [28] Danne T, Rastam J, Odendahl R, Nake A, Schimmel U, Szczepanski R, Moeller J, Deiss D. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial

10 / 12

- human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:278-85
- [29] Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, Kitson H, Perlman K, Spencer M. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108:1175-9
- [30] Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 100:968-72
- [31] Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J, Sipila I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18:654-8
- [32] Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:1337-44
- [33] Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67:407-34
- [34] Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, Schober E, Kaprio E, Saukkonen T, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Klinkert C, Haberland H, Vazeou A, Madacsy L, Zangen D, Cherubini V, Rabbone I, Toni S, de BC, Bakker-van WW, van den BN, Volkov I, Barrio R, Hanas R, Zumsteg U, Kuhlmann B, Aebi C, Schumacher U, Gschwend S, Hindmarsh P, Torres M, Shehadeh N, Phillip M. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51:1594-601
- [35] Holder M, Ludwig-Seibold C, Lilienthal E, Ziegler R, Heidtmann B, Holl RW. Trends in der Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes von 1995-2006: Daten der DPV-Initiative. *Diabetologie* 2007; 2: 169-174
- [36] Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20:863-6
- [37] 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. *Horm Res* 2004; 62:265-71
- [38] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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; 125:177-88
- [39] Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, Russell-Jones D. Emergency management of diabetes and hypoglycaemia. Emerg Med J 2006; 23:183-5
- [40] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. Am J Med 1991; 90:450-9
- [41] Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. Diabet Med. 2000 Mar;17(3):209-14
- [42] Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbittel BH, Koelendorf K, Friberg HH, Windfeld K, Lindholm A. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2004; 21: 769-75
- [43] Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-72.

## **A 1.7 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**

### **Autoren:**

Thole, Henning  
Wahler, Steffen, Dr.  
Weidenauer, Holger

### **Adresse:**

Henning Thole  
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa e. V.)  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin

**Stellungnahme zum Vorbericht  
„kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen  
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“**

16. Juli 2009

**Unklare Abgrenzung zum Auftrag A05-02**

Der am 02.07.2009 veröffentlichte Vorbericht wirft schon im ab S. 1 dargelegten „Hintergrund“ relevante Fragen auf. Das IQWiG schreibt auf S. 2 unten:

*„Auch werden die im Projekt A05-02 definierten Zielgrößen für diese speziell auf Kinder und Jugendliche ausgerichtete Nutzenbewertung verwendet.“*

Dieselbe Fragestellung wurde bereits zuvor im Auftrag A05-02 „kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ vom IQWiG bearbeitet.

Zu dem Vorläuferauftrag gab es eine Beanstandung des BMG. In dieser Beanstandung heißt es zu den Ergebnissen des Auftrages A05-02 unter anderem:

*„Der Ausschluss der kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 ist für Versicherte unter 18 Jahren unzumutbar.“<sup>1</sup>*

Die Tatsache, dass der G-BA am 17.07.2008 einen neuen Nachfolgeauftrag zur gleichen Fragestellung beauftragt hat, der sich explizit auf Kinder und Jugendliche beziehen soll, macht mehr als deutlich, dass das im Bericht A05-02 gewählte Vorgehen eben gerade nicht geeignet war, die Frage in Bezug auf die Zielpopulation zu beantworten.

Die oben zitierte Erläuterung des IQWiG wirft also erhebliche Fragen auf. Diese betreffen sowohl die Zielgrößen, als auch die für die Frage zu betrachtende Evidenz. Die Tatsache, dass die Vorgehensweisen aus dem Bericht A05-02, der zuvor nicht in der Lage war, die Frage in Bezug auf Kinder und Jugendliche zu beantworten, einfach kopiert werden, ist mehr als erstaunlich.

In diesem Zusammenhang ist kritisch anzumerken, dass die Ergebnisse einer ggf. zwischen G-BA und IQWiG stattgefundenen Konkreti-

---

<sup>1</sup> Schreiben des BMG an den G-BA vom 8. Mai 2008, abrufbar unter <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-597/2008-02-21-AMR10-Insulinanaloga-Typ1-BMG.pdf>, Zugriff: 16.07.2009, 10:00 Uhr

sierung des Auftrages nicht veröffentlicht bzw. im Berichtsplan / Vorbericht dargelegt worden sind, so dass wichtige Aspekte des Auftrages nicht nachvollzogen werden können. Der Bericht ist in Bezug auf die fehlende Darlegung der Auftragsklärung ferner nicht konform mit den Transparenzanforderungen des SGB V.

Darüber hinaus finden sich keine Informationen, auf welche Art und Weise versucht wurde, die spezifischen Anforderungen von Kindern und Jugendlichen in der Planung des vorliegenden Auftrages A08-01 zu formulieren und mit Fachkreisen und Betroffenen zu konkretisieren. Versuche von Betroffenen Gruppen, dies im Rahmen der Anhörungen und Erörterungen zum Berichtsplan zu erzielen, sind vom IQWiG weitestgehend nicht berücksichtigt worden, wie eine Prüfung der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ zeigt.<sup>2</sup>

*Es besteht der Eindruck, dass der vorgelegte Vorbericht in unzulässiger Weise so ausgestaltet ist wie der Auftrag A05-02 zuvor. Es fehlt eine Vielzahl von Aspekten, die relevant sind für eine Nutzenbewertung zu einer Fragestellung für Kinder und Jugendliche. Ferner ist völlig unklar, wie in diesem Bewertungsverfahren die Fachöffentlichkeit und Patienten- und Elternvertreter in die Identifizierung der Zielgrößen und der Auswahl der Evidenz einbezogen worden sind.*

*Der vorliegende Vorbericht muss in Bezug auf eine Vielzahl von Aspekten überarbeitet werden.*

### **Unzutreffende Eingrenzung der betrachteten Evidenz**

Internationaler Standard ist die Betrachtung der bestverfügbaren Evidenz für jeden gemäß dem PICO-Schema definierten Endpunkt.<sup>3</sup> Dieses Vorgehen wird u.a. von GRADE angewandt, und das GRADE-Schema wird vom IQWiG selber in seinen Allgemeinen Methoden referenziert.

Das IQWiG trifft unter Punkt 4.1.4 auf S. 7 folgende Festlegung:

*„Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.*

---

<sup>2</sup> DWSB des IQWiG, verfügbar unter [http://iqwig.de/download/A08-01\\_DWSB\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloge\\_bei\\_Kindern\\_und\\_Jugendlichen.pdf](http://iqwig.de/download/A08-01_DWSB_Kurzwirksame_Insulinanaloge_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf), Zugriff: 16.07.09, 10:00 Uhr

<sup>3</sup> Bekkering GE, Kleijnen J. Verfahrensweisen und Methoden zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Dtsch.Med.Wochenschr. 2008 Dez; 133 Suppl 7: S225-46.

*Für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. In den zu erstellenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.“*

Wenn wie hier aufgrund einer lediglich theoretischen Begründung nur auf RCTs fokussiert wird, missachtet dies die Tatsache, dass auch außerhalb dieses Studiendesigns relevante Evidenz vorliegen kann. Dies gilt insbesondere deswegen, weil nicht für jede in Frage kommende Zielgröße ein RCT der Studientyp der Wahl ist.

*Das Vorgehen des IQWiG führt zu einem nicht vertretbaren Selektionsbias. Der Bericht ist insofern als unvollständig in Bezug auf seine Datenbasis einzustufen, was zu der Gefahr führt, dass ein verzerrtes Ergebnis erzeugt wird.*

### **Ausschluss von Evidenz zu Aspekten der Lebensqualität durch Vorgehen des IQWiG?**

Das zuvor geschilderte Vorgehen, das gegen die Prinzipien der Nutzung von „bestverfügbarer Evidenz“ verstößt, führt in Bezug auf die Betrachtung der Aspekte von Lebensqualität möglicherweise zum Ausschluss von Evidenz.

In der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ stellt das IQWiG selbst fest:

*„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.“<sup>4</sup>*

Die Betrachtung von Aspekten zur Lebensqualität hat also nichts mit den betrachteten Studientypen zu tun. Informationen zur Lebensqualität können in Studien enthalten sein, die das IQWiG in seiner Recherchestrategie aufgrund der zuvor schon zitierten theoretischen Festlegung nicht erfasst hat.

---

<sup>4</sup> DWSB des IQWiG, verfügbar unter [http://iqwig.de/download/A08-01\\_DWSB\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Kindern\\_und\\_Jugendlichen.pdf](http://iqwig.de/download/A08-01_DWSB_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf), Zugriff: 16.07.09, 10:00 Uhr, S. 9

Dies ist deswegen besonders relevant, weil es valide und reliable Instrumente zur Lebensqualitätsmessung bei Kindern gibt, die eben auch außerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien zur Anwendung kommen können.<sup>5</sup>

Das Vorgehen des IQWiG führt zusammen mit der fehlenden Abstimmung des Berichtsplans mit Fach- und Betroffenengruppen zu einem erheblich verzerrten Ergebnis. Leider ist das IQWiG auch einer Einladung in diesem Zusammenhang zu einem Workshop mit Ärzten, Patienten und Angehörigen, für einen umfassenden und übergreifenden Dialog, nicht gefolgt.

*Die Lösung wäre die Durchführung eines Scoping-Workshops, in dem alle relevanten Parameter der Nutzenbewertung diskutiert und klargestellt werden könnten.*

## Fazit

In Bezug auf die Abgrenzung zum Vorläuferauftrag ist unklar, warum der jetzige Auftrag gleichsam als Kopie des zuvor bereits in Bezug auf die Belange der Zielgruppe monierten Auftrages durchgeführt wird, wenn man schon vorher nicht in der Lage war, die im Raum stehende Frage adäquat zu beantworten.

Erkenntnisse aus relevanter Evidenz außerhalb von RCTs für die Beantwortung von Fragestellungen zu diesem Thema werden durch diesen Bericht nicht adressiert. Somit bleiben erhebliche Lücken.

Da es sich offensichtlich um den Versuch handelt, eine zuvor bereits nicht adäquat beantwortete Frage zu beantworten, ist überhaupt nicht nachvollziehbar, warum zu Beginn dieses Verfahren kein Scoping mit allen relevanten Gruppen stattgefunden hat. Dadurch ist auch die gesetzlich geforderte Transparenz im Hinblick auf die Stellungnehmenden zu hinterfragen. Daher sollte der Bericht in Bezug auf die zuvor geschilderten Mängel nachgebessert werden.

---

<sup>5</sup> Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M. Health-related quality of life of children and adolescents in Germany. Norm data from the German Health Interview and Examination Survey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007 May-Jun; 50(5-6):810-818.