

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Auftrag: D12-01
Version: 1.0
Stand: 20.09.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.11.2012

Interne Auftragsnummer:

D12-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Fragestellung des Berichts.....	2
2.2 Nutzenbewertung einer diagnostischen Intervention	2
2.2.1 Motivation und Schulung der Patienten	3
2.2.2 Berücksichtigung der Weiterentwicklung der Real-Time-CGM-Geräte	3
2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	3
2.3.1 HbA1c als Surrogatparameter bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.....	4
2.3.2 Gemeinsame Betrachtung des HbA1c und des Auftretens von Hypoglykämien	5
2.3.3 Weitere Parameter der Qualität der Blutzuckereinstellung	6
2.4 Studientypen	6
2.5 Studiendauer.....	6
2.5.1 Rationale für Mindeststudiendauer.....	7
2.5.2 Kürzere Mindeststudiendauer.....	7
2.6 Spezielle Patientengruppen	7
2.7 Verzerrungspotenzial.....	8
2.8 Hinweise auf in der Nutzenbewertung zu berücksichtigende Studien.....	9
2.9 Literaturverzeichnis.....	9
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	11
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	11
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....	12
3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externer Sachverständiger).....	12
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	14
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	14
4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	14
4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	15

4.4	Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	15
4.4.1	Begrüßung und Einleitung.....	15
4.4.2	Tagesordnungspunkt 1: Berücksichtigung von Studien, welche die sensorunterstützte Pumpentherapie untersucht haben	16
4.4.3	Tagesordnungspunkt 2: Differenzierung zwischen älteren, teilweise nicht mehr auf dem Markt verfügbaren und modernen CGM-Geräten.....	21
4.4.4	Tagesordnungspunkt 3: Abhängigkeit des Nutzens einer diagnostischen Methode von der Qualität der nachfolgenden Therapie.....	29
4.4.5	Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	35
	Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGDT	Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ASPIRE	Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response
CGM	continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JDRF	Juvenile Diabetes Research Foundation
LGS	low glucose suspend
MARD	mean absolute relative difference (durchschnittliche absolute relative Differenz)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rtCGM	real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)
SuP	sensorunterstützte Pumpentherapie
SWITCH	sensing with insulin pump therapy to control HbA1c

1 Dokumentation der Anhörung

Am 26.04.2013 wurde der (vorläufige) Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 18.04.2013 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.05.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 09.07.2013 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

2.1 Fragestellung des Berichts

Mehrere Stellungnehmende merkten an, dass im Berichtsplan nur rtCGM-Geräte erwähnt seien, aber auch Kombinationsgeräte aus rtCGM und Insulinpumpe betrachtet werden sollten.

Tatsächlich wurde die sensorunterstützte Pumpentherapie im Hintergrund nicht explizit benannt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten beauftragt. Da die Real-Time-CGM (rtCGM) Teil der sensorunterstützten Pumpentherapie ist, sind Kombinationsgeräte aus rtCGM-Gerät und Insulinpumpe damit auch ohne explizite Nennung im vorläufigen Berichtsplan berücksichtigt.

Um dies zu verdeutlichen, wurden im endgültigen Berichtsplan in den Kapiteln „Hintergrund“ und „Methoden“ entsprechende Ergänzungen eingefügt.

Weiterhin merkten mehrere Stellungnehmende an, dass Kombinationsgeräte aus rtCGM-Gerät und Insulinpumpe mit zusätzlichen automatisierten Funktionen, wie zum Beispiel der Low-glucose-suspend-Funktion, betrachtet werden sollten.

Dieses Argument wurde in der Erörterung eingehend diskutiert. Aus Sicht des Instituts können zusätzliche automatisierte Funktionen wie die Low-glucose-suspend-Funktion tatsächlich als eine Erweiterung der rtCGM betrachtet werden.

Studien mit Kombinationsgeräten aus rtCGM-Gerät und Insulinpumpe mit zusätzlichen automatisierten Funktionen werden somit eingeschlossen. Um diese methodische Änderung zu verdeutlichen, wurden im endgültigen Berichtsplan die Kapitel „Hintergrund“ und „Methoden“ entsprechend ergänzt.

2.2 Nutzenbewertung einer diagnostischen Intervention

Mehrere Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden solle, dass es sich bei der rtCGM um eine diagnostische Methode handle, die anders beurteilt werden müsse als Arzneimittel. Keines der vorgebrachten Argumente lässt dies jedoch aus Sicht des Instituts als notwendig erscheinen, sodass sich diesbezüglich (auch vor

dem Hintergrund des IQWiG-Methodenpapiers [1]) kein Änderungsbedarf am Berichtsplan ergibt.

Die vorgebrachten Argumente sind in den nachfolgenden Abschnitten nach Themen geordnet dargestellt.

2.2.1 Motivation und Schulung der Patienten

Mehrere Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass die rtCGM allein keine Verbesserungen bei patientenrelevanten Endpunkten bewirken kann, sondern ausschließlich in Kombination mit einer geeigneten Therapie. Weiter könne die Umsetzung der rtCGM-Werte in eine geeignete Therapie nur erreicht werden, wenn die Patienten das CGM-System tragen und die damit gewonnenen Informationen in angemessener Weise therapeutisch umsetzen. Daher ist es aus Sicht der Stellungnehmenden erforderlich, dass die Motivation und die Schulung der Patienten bei der Bewertung der Studien berücksichtigt werden.

Dieses Argument wurde in der Erörterung ausführlich diskutiert. Das Institut stimmt den Stellungnehmenden zu: Der Nutzen diagnostischer Methoden kann nicht ohne die durch die Methoden ermöglichten therapeutischen Maßnahmen beurteilt werden. Weiterhin kann die rtCGM ihre Wirkung nur dann entfalten, wenn die Patienten die rtCGM-Geräte benutzen und die rtCGM-Werte adäquat interpretieren. Entsprechend waren bereits im vorläufigen Berichtsplan die Intensität und Dauer der CGM-Nutzung sowie Begleitmaßnahmen (zum Beispiel Schulungen) als Effektmodifikatoren aufgeführt worden, deren Einfluss ggf. untersucht werden soll.

2.2.2 Berücksichtigung der Weiterentwicklung der Real-Time-CGM-Geräte

Mehrere Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass es keine bzw. nur wenige RCTs zur neuesten, verbesserten Gerätegeneration gäbe. Die erzielten Verbesserungen würden insbesondere die Motivation der Patienten erhöhen, die rtCGM-Geräte zu benutzen, was bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.

Auch dieses Argument wurde in der Erörterung ausführlich diskutiert. Wenn relevante RCTs zu den aktuellen rtCGM-Geräten identifiziert werden sollten, kann überprüft werden, ob sich diese technischen Weiterentwicklungen als Effektmodifikator in einem größeren Nutzen für die Patienten niederschlagen.

2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Mehrere Stellungnehmende nahmen Bezug auf die im Berichtsplan formulierten patientenrelevanten Endpunkte und führten zusätzliche Endpunkte an, die zu berücksichtigen seien. Keines der vorgebrachten Argumente lässt dies jedoch aus Sicht des Instituts als notwendig erscheinen, sodass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan ergibt.

Die vorgebrachten Argumente sind in den nachfolgenden Abschnitten nach Themen geordnet dargestellt.

2.3.1 HbA1c als Surrogatparameter bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass der HbA1c-Wert bei Diabetes mellitus Typ 1 nicht nur als Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Folgekomplikationen akzeptiert werden sollte, sondern auch als Surrogatendpunkt für makrovaskuläre Folgekomplikationen sowie bei Diabetes mellitus Typ 2 für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen. Ein Stellungnehmender vertrat zudem die Auffassung, dass die Nichtberücksichtigung des HbA1c-Werts bei Diabetes mellitus Typ 2 den Ausführungen des Instituts zum Rapid Report A05-07 „Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ widerspräche.

Laut Methodenpapier des Instituts, Version 4.0, werden Surrogatendpunkte „im Rahmen der Nutzenbewertung des Institutes in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird“ [1].

Der HbA1c-Wert stellt bei Diabetes mellitus Typ 1 keinen validen Surrogatendpunkt für makrovaskuläre Folgekomplikationen dar. Die von den Stellungnehmenden eingereichte Literatur konnte dies nicht widerlegen, da keine dieser Arbeiten die Bedingungen für Studien zur Validierung eines Surrogatendpunktes erfüllt [2-14].

Die zitierten Passagen aus den Dokumenten der EMA sowie der FDA unterstützen die Auffassung des Instituts, dass der HbA1c bei Diabetes mellitus Typ 1 ein geeigneter Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Folgekomplikationen ist [7,8]. Hinsichtlich der makrovaskulären Folgekomplikationen vertritt die EMA einen ähnlichen Standpunkt wie das Institut: „the macrovascular risk reduction is less certain“, auch die FDA führt den HbA1c nicht als validierten Surrogatendpunkt auf.

Der HbA1c-Wert stellt bei Diabetes mellitus Typ 2 keinen validen Surrogatendpunkt für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen dar. Die von den Stellungnehmenden zitierten Studien konnten dies nicht widerlegen, da keine dieser Arbeiten die Bedingungen für Studien zur Validierung eines Surrogatendpunktes erfüllt [2,3,10-16].

Die Nichtberücksichtigung des HbA1c als Surrogat für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 widerspricht nicht dem Rapid Report A05-07, weil die HbA1c-Werte in jenem Bericht lediglich zur Beschreibung der Intervention, nicht aber als valides Surrogat verwendet wurden. Zudem erfolgte in diesem Bericht keine Validierung des HbA1c [15].

Hinsichtlich der makrovaskulären Komplikationen sehen auch die europäische Arzneimittel-Agentur EMA sowie die amerikanische Zulassungsbehörde FDA den HbA1c-Wert nicht als validen Surrogatendpunkt für die Beurteilung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [7,8]. Für die mikrovaskulären Folgekomplikationen ist zwar unter der Berücksichtigung, dass die Population der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 keine homogene Gruppe darstellt, nicht auszuschließen, dass der HbA1c-Wert für eine Teilpopulation ein Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Komplikationen sein könnte. Dennoch ist keine hinreichende Evidenz für die Validität des HbA1c als Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Komplikationen vorhanden [15].

2.3.2 Gemeinsame Betrachtung des HbA1c und des Auftretens von Hypoglykämien

Mehrere Stellungnehmende vertraten die Auffassung, dass die Endpunkte HbA1c und Auftreten von Hypoglykämien nicht nur gemeinsam, sondern auch separat betrachtet werden sollten.

Aus Sicht des Instituts erscheint dies nicht sinnvoll. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass zwischen dem HbA1c und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien ein starker Zusammenhang besteht: je niedriger der HbA1c, desto höher das Hypoglykämie-Risiko [4,16]. Eine geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre daher möglicherweise allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht auf einen davon unabhängigen Effekt der rtCGM auf die Hypoglykämierate zurückzuführen. Daher kann die Nutzenbewertung der rtCGM nur anhand einer gemeinsamen Betrachtung des HbA1c und des Auftretens von Hypoglykämien durchgeführt werden.

Ein weiterer Stellungnehmender bat um eine Beschreibung, wie die gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Wertes erfolgen soll.

Der rtCGM kann nur dann ein Nutzen zugesprochen werden, wenn einem positiven Effekt auf einen der beiden Endpunkte kein negativer Effekt auf den anderen Endpunkt gegenübersteht. Dies ist zum Beispiel dann der Fall, wenn das Auftreten von Hypoglykämien statistisch signifikant niedriger ist und gleichzeitig die HbA1c-Ergebnisse nicht schlechter ausfallen. Bei Studien mit Typ-1-Diabetikern ist das zusätzlich der Fall, wenn die HbA1c-Ergebnisse statistisch signifikant sowie klinisch relevant besser ausfallen, während das Auftreten von Hypoglykämien nicht höher ist.

Dagegen ist die Entscheidung erschwert, ob ein Nutzen vorliegt oder nicht, wenn die HbA1c-Ergebnisse besser ausfallen, gleichzeitig aber das Auftreten von Hypoglykämien erhöht ist, oder das Auftreten von Hypoglykämien niedriger ist, gleichzeitig die HbA1c-Ergebnisse aber schlechter ausfallen.

2.3.3 Weitere Parameter der Qualität der Blutzuckereinstellung

Mehrere Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass weitere Parameter zur Blutzucker senkenden Wirksamkeit zu berücksichtigen seien, zum Beispiel die Zeitspanne, in der sich die rtCGM-Werte im Zielbereich bzw. im hyperglykämischen Bereich befinden, die glykämische Variabilität und die postprandiale Hyperglykämie.

Die genannten Parameter stellen per se keine patientenrelevanten Endpunkte dar. Die Stellungnehmenden legten keine Belege dafür vor, dass sie einen validen Surrogatendpunkt (z. B. für mikro- und / oder makrovaskuläre Folgekomplikationen) darstellen.

2.4 Studientypen

In mehreren Stellungnahmen wurde der ausschließliche Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien in die Nutzenbewertung der kontinuierlichen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten kritisch hinterfragt. Mehrere Stellungnehmende argumentierten, dass bestimmte Endpunkte nicht oder nur unzureichend in RCTs abgebildet werden könnten. So würden einerseits Hypoglykämien zu selten auftreten und andererseits die für die Erfassung diabetischer Folgekomplikationen erforderlichen Beobachtungszeiten zu lang sein.

Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es keinen internationalen Standard.

Bezüglich selten auftretender Endpunkte wie zum Beispiel Hypoglykämien ist nicht nachvollziehbar, weshalb diese nicht in RCTs untersuchbar sein sollten. Die Seltenheit von Hypoglykämien kann dadurch kompensiert werden, dass die Patientenzahl erhöht wird bzw. indem die Patienten eingeschlossen werden, die besonders von häufigen Hypoglykämien betroffen sind.

Auch diabetische Folgekomplikationen können trotz der dafür erforderlichen langen Beobachtungszeiten in RCTs untersucht werden [4,16]. Im von den Stellungnehmenden genannten AHRQ-Bericht wird dies nicht bestritten, sondern lediglich festgehalten, dass die dafür erforderlichen Kosten im Einzelfall prohibitiv hoch sein könnten [17].

Auch diesbezüglich ergibt sich somit kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.5 Studiendauer

In mehreren Stellungnahmen wurde kritisiert, dass die Nutzenbewertung allein auf Basis von Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen durchgeführt wird. Keines der vorgebrachten Argumente lässt jedoch aus Sicht des Instituts die Einbeziehung kürzerer Studien als notwendig erscheinen, sodass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan ergibt.

Die vorgebrachten Argumente sind in den nachfolgenden Abschnitten nach Themen geordnet dargestellt.

2.5.1 Rationale für Mindeststudiendauer

Ein Stellungnehmender bat um eine Erläuterung, auf Grundlage welcher Erkenntnisse diese zeitliche Beschränkung beruhe.

Der Einschluss von Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen ist deshalb als klinisch sinnvoll anzusehen, weil eine mindestens 3-monatige Einstellungsphase bei Anwendung eines neuen Therapieprinzips sinnvoll erscheint (die rtCGM bildet zusammen mit der Insulintherapie eine diagnostisch-therapeutische Einheit). Studien mit einer Laufzeit unter 24 Wochen gewährleisten somit keinen ausreichend langen Beobachtungszeitraum, um die gewählten Endpunkte in einer Phase einer stabilen Einstellung erheben zu können.

2.5.2 Kürzere Mindeststudiendauer

Ein Stellungnehmender erklärte, dass die publizierte Evidenz nahelegen würde, dass eine Nutzung von CGM über 12 Wochen bereits ausreichen könne, um bei Patienten einen deutlichen Abfall des HbA1c-Wertes zu erreichen, und dass der in diesen Studien nach 12 Wochen erzielte klinische Nutzen nach 24 Wochen und nach bis zu einem Jahr noch gleichermaßen festzustellen wäre. Ein weiterer Stellungnehmender argumentierte, dass die aktuelle Genehmigungspraxis für Insulinpumpen in der GKV zu berücksichtigen sei, die eine Begutachtung des Effekts der Insulinpumpe beim beantragenden Patienten nach einer viermonatigen Erprobungsphase vorsieht.

Die Nutzenbewertung der rtCGM kann nicht anhand einer Betrachtung des HbA1c allein, sondern nur anhand einer gemeinsamen Betrachtung des HbA1c und des Auftretens von Hypoglykämien durchgeführt werden (siehe 2.3.2). Daher ist ein möglicher HbA1c-Effekt allein nicht dazu geeignet, die Mindeststudiendauer festzulegen.

Weiterhin gilt, dass bei der Entscheidung, ob ein Verfahren einen Patientennutzen hat oder nicht, der Unterschied zwischen Prüfinterventions- und Kontrollgruppe eines RCT zu dieser Fragestellung untersucht wird. Die Wirkung einer Behandlung innerhalb einer Patientengruppe bzw. bei einem einzelnen Patienten (Vorher-nachher-Unterschied) spielt dagegen für eine Nutzenbewertung keine entscheidende Rolle. Daher sind die Ergebnisse von Vorher-nachher-Vergleichen nicht dazu geeignet, die Mindeststudiendauer festzulegen.

2.6 Spezielle Patientengruppen

In mehreren Stellungnahmen sowie in der Erörterung wurde angeregt, die Besonderheiten spezieller Patientengruppen wie Kindern und Jugendlichen, schwangerer Diabetikerinnen sowie Patienten mit häufigen Hypoglykämien bzw. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung zu berücksichtigen und daher die Anforderungen an die Studien zu reduzieren bzw. weitere Endpunkte zu betrachten.

Das Institut stimmt den Stellungnehmenden zu, dass es sich bei den genannten Patientengruppen um solche handelt, die eine besondere Beachtung verdienen. Umso wichtiger erscheinen adäquate Langzeitstudien für diese Patientengruppen (siehe auch 2.5). Zudem wurden entsprechende Studien bereits publiziert bzw. werden aktuell durchgeführt.

Somit erscheint es aus Sicht des Instituts nicht notwendig, die Einschlusskriterien für die Studien zu ändern.

Als zusätzlich zu berücksichtigende Endpunkte wurden genannt: bei Studien mit Kindern und Jugendlichen kognitive Defizite der Kinder, Teilhabe an alterstypischen Aktivitäten, den Erhalt von Betazellmasse, gemessen am C-Peptid, die Hypoglykämieangst der Eltern. Das Institut stimmt den Stellungnehmenden zu, dass es sich bei kognitiven Defiziten von Kindern und Jugendlichen sowie bei der Teilhabe an alterstypischen Aktivitäten um wichtige Aspekte handelt. Diese sollten sich in den Ergebnissen niederschlagen, die mithilfe geeigneter Instrumente unter den patientenrelevanten Endpunkten „körperliche Entwicklungsstörungen“, „psychosoziale Entwicklungsstörungen“ bzw. „Lebensqualität“ erfasst werden. Der Erhalt von Betazellmasse, gemessen am C-Peptid, sowie die Hypoglykämieangst der Eltern dagegen sind keine patientenrelevanten Endpunkte. Die Stellungnehmenden haben auch keine Belege dafür vorgebracht, dass sie einen validen Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte darstellen.

Bei Studien mit schwangeren Diabetikerinnen wurde die postnatale Stoffwechsellage der Kinder als zusätzlicher patientenrelevanter Endpunkt genannt. Wie vom Stellungnehmenden erwähnt, werden die perinatale und neonatale Mortalität und Morbidität des Kindes berücksichtigt. Krankhafte bzw. lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisungen des Kindes werden unter diesem patientenrelevanten Endpunkt erfasst.

Auch diesbezüglich ergibt sich somit kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.7 Verzerrungspotenzial

Mehrere Stellungnehmende merkten an, dass es nicht möglich sei, Studien zum Nutzen der rtCGM verblindet durchzuführen, und schlugen daher vor, das Kriterium der Verblindung zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials zu streichen.

Das Institut stimmt den Stellungnehmenden zu, dass es bei Studien zum Nutzen der rtCGM im Regelfall nicht sinnvoll möglich ist, die Patienten und Behandelnden gegenüber der diagnostischen Methode (rtCGM bzw. Blutzuckerselbstmessung) zu verblinden, da die Ergebnisse der Diagnostik in therapeutisches Handeln münden müssen. Jedoch kann eine fehlende Verblindung das Verzerrungspotenzial beeinflussen, ungeachtet dessen, ob es möglich ist, eine Studie verblindet durchzuführen. Der Aspekt der Verblindung muss also berücksichtigt werden. Zudem ist festzuhalten, dass es bei Studien zum Nutzen der rtCGM möglich ist, die Endpunkterheber zu verblinden.

Diesbezüglich ergibt sich daher kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.8 Hinweise auf in der Nutzenbewertung zu berücksichtigende Studien

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

2.9 Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
2. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373(9677): 1765-1772.
3. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemc control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 604-612.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
5. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290(16): 2159-2167.
6. Skyler JS. Diabetic complications: the importance of glucose control. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1996; 25(2): 243-254.
7. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 09.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
8. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus; developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention; draft guidance [online]. 02.2008 [Zugriff: 18.07.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071624.pdf>.

9. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Götz S, Martin S. Therapie des Typ-1-Diabetes: Version 1.0 [online]. 09.2011 [Zugriff: 08.03.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-0131_S3_Therapie_des_Typ_1_Diabetes_2012-03.pdf.
10. Australian Diabetes Society. ADS position statement: individualization of HbA_{1c} targets for adults with diabetes mellitus [online]. 09.2009 [Zugriff: 09.07.2013]. URL: <http://www.diabetessociety.com.au/downloads/positionstatements/HbA1ctargets.pdf>.
11. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 2013; 37(Suppl 1): S1-S212.
12. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. European heart journal 2007; 28(1): 88-136.
13. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Heart Journal 2012; 33(13): 1635-1701.
14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004. (Clinical Guidelines; Band 15). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10944/29390/29390.pdf>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report; Auftrag A05-07 [online]. 06.06.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 87). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131): 837-853.
17. Yeh HC, Lau BD, Golden SH, Donner T, Brown T, Bass EB. Insulin delivery and glucose monitoring methods: future research needs; identification of future research needs from Comparative Effectiveness Review no. 57; AHRQ publication no. 13-EHC037-EF [online]. 03.2013 [Zugriff: 19.03.2013]. (Future Research Needs Papers; Band 32). URL: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/514/1416/FRN-32-Insulin-Pump-130228.pdf>.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Abbott GmbH & Co. KG	Resch, Ansgar	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.	Heinemann, Lutz	nein	ja	ja	nein	ja	ja
Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V.	Siegel, Erhard	nein	ja	ja	nein	nein	nein
diabetesDE-Deutsche Diabetes Hilfe e. V.	Berg, Christian	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Hecht, Lars	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.	Ziegler, Ralph	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V.	von Sengbusch, Simone	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Deutscher Diabetiker Bund e.V.	Westermann, Sabine	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Deutsche Krankenhaus Gesellschaft e.V.	Acikgöz, Özlem	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dillmeier, Stefanie	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Neumeyer-Gromen, Angela	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Schlottmann, Nicole	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Nintamed GmbH & Co. KG	Messer, Rudolf	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Medtronic GmbH	Frisch, Wolfgang	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Diagnostics Deutschland GmbH	Berndt, Karsten	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Herrmann, Anja K.	ja	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	ja
	Weißmann, Jörg	ja	nein	nein	nein	nein	ja

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Heyer, Astrid	ja	nein	nein	nein	nein	nein

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externer Sachverständiger)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Richter, Bernd	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Berndt, Karsten	Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Castor, Nina	IQWiG
Frisch, Wolfgang	Medtronic GmbH
Heinemann, Lutz	Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.
Heyer, Astrid	privat
Messer, Rudolf	Nintamed GmbH & Co. KG
Paschen, Ulrike	IQWiG
Resch, Ansgar	Abbott GmbH & Co. KG
Richter, Bernd	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group
Rörtgen, Thilo	Protokollant Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Rummer, Anne	IQWiG
Sauerland, Stefan	IQWiG
Schulz, Anke	IQWiG
von Sengbusch, Simone	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V.
Weißmann, Jörg	Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Westermann, Sabine	Deutscher Diabetiker Bund e. V.
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Ziegler, Ralph	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.

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

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

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Berücksichtigung von Studien, welche die sensorunterstützte Pumpentherapie untersucht haben
TOP 2	Differenzierung zwischen älteren, teilweise nicht mehr auf dem Markt verfügbaren und modernen CGM-Geräten
TOP 3	Abhängigkeit des Nutzens einer diagnostischen Methode von der Qualität der nachfolgenden Therapie
TOP 4	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 09.07.2013, 13:00 bis 14:35 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie zur Erörterung zu dem Projekt zur kontinuierlichen Glukosemessung. Ich hoffe, dass Sie alle eine gute Anreise hatten, den Sitzungsraum im Köln-Turm, der eigentlich unübersehbar ist, gut gefunden haben. Es gibt ab und zu jemanden, der sich verirrt. Deswegen hoffe ich, dass Ihnen das nicht so ergangen ist.

Bevor wir in die Erörterung einsteigen, muss ich die obligatorischen Vorbemerkungen machen. Die erste und wichtigste Vorbemerkung ist, dass – darauf sind Sie auch hingewiesen worden – diese Erörterung aufgezeichnet wird, im Wortlaut veröffentlicht wird mit Namensnennung der sich Äußernden. Wir haben Sie darauf hingewiesen, dass, indem Sie hier herkommen, Sie mit der Veröffentlichung einverstanden sind. Ich weise Sie darauf hin, dass, falls Sie sich das jetzt noch anders überlegen, Sie an der Erörterung nicht teilnehmen können. Die Transparenzanforderungen des IQWiG und auch Erfahrungen aus früheren Jahren haben dazu geführt, dass dies ein sinnvolles Verfahren darstellt. Deswegen werden wir das auch hier praktizieren. Das bedeutet, dass Sie bitte vor jeder mündlichen Äußerung und nicht nur vor der ersten Ihren Namen sagen, damit der Protokollant und auch das Band mitbekommen, wer gerade spricht. Manchmal gerät das in der Diskussion in Vergessenheit. Dann erlaube ich mir, Sie daran zu erinnern.

Wir haben Ihnen eine Tagesordnung geschickt. Ich will anhand der Tagesordnung deutlich machen, dass es bei der Erörterung nicht darum geht, dass die schriftlichen Stellungnahmen wiederholt werden. Das kennen Sie vielleicht von anderen Anhörungen. Das brauchen wir hier nicht. Wir haben das alles gelesen. Sie dürfen davon ausgehen, dass wir alles, was wir nicht thematisieren, glauben verstanden zu haben, sodass der wesentliche Inhalt der Erörterung die Punkte sein werden, wo wir Fragen, Unklarheiten hatten, wo wir jedenfalls den

Eindruck hatten, dass wir von Ihnen in der mündlichen Erörterung noch etwas lernen können. Das bedeutet nicht, dass Sie nicht unter dem Punkt „Verschiedenes“ noch das eine oder andere, was nicht auf der Tagesordnung steht, thematisieren können. Ich möchte Sie aber ganz ausdrücklich bitten und sage das auch aus gegebenem Anlass, im Rahmen von „Verschiedenes“ auf das Verlesen von schriftlichen Stellungnahmen oder so etwas zu verzichten. Das gehört hier nicht hin, und das brauchen wir auch nicht. Der Punkt „Verschiedenes“ ist ansonsten offen für verschiedene Themen.

Gibt es Anmerkungen, Fragen zur Tagesordnung? – Das sehe ich jetzt nicht.

Gibt es irgendwelche Fragen oder Unklarheiten zum Vorgehen? – Bitte.

Karsten Berndt: Haben wir unter „Verschiedenes“ auch die Möglichkeit, Fragen an Sie zu stellen, ob wir etwas richtig verstanden haben? Es gibt verschiedene Punkte im Berichtsplan. Ich denke an den Punkt des Outcomes von Hypoglykämien und HbA1c, was Sie gemeinsam betrachten wollen, was wir in unserer Stellungnahme thematisiert haben. Sie sagen ja, das haben Sie soweit verstanden. Haben wir da die Möglichkeit, das noch einmal zu diskutieren unter „Verschiedenes“?

Moderator Jürgen Windeler: Sie können unter „Verschiedenes“ das sicherlich noch einmal ansprechen. Was Sie bitte nicht erwarten, ist, dass wir uns positionieren, wie wir mit den Stellungnahmen umgegangen sind.

Karsten Berndt: Okay.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, weitere Unklarheiten? – Gut.

Dann starten wir, Frau Paschen?!

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Berücksichtigung von Studien, welche die sensorunterstützte Pumpentherapie untersucht haben

Ulrike Paschen: Mehrere Stellungnehmende haben angemerkt, dass im Berichtsplan nur Real-Time-CGM-Geräte erwähnt seien, aber auch Kombinationsgeräte aus Real-Time-CGM-Gerät und Insulinpumpe betrachtet werden sollten. Es stimmt, dass die sensorunterstützte Pumpentherapie im Hintergrund nicht explizit benannt wurde. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten beauftragt. Da die Real-Time-CGM allerdings Teil der sensorunterstützten Pumpentherapie ist, sind Kombinationsgeräte aus Real-Time-CGM-Gerät und Insulinpumpe auch ohne explizite Nennung im vorläufigen Berichtsplan berücksichtigt. Das zur Klarstellung dieses Punktes.

Allerdings geht es darüber hinaus. Weiterhin haben mehrere Stellungnehmende angemerkt, dass Kombinationsgeräte aus Real-Time-Messgerät und Insulinpumpe mit zusätzlichen automatisierten Funktionen wie zum Beispiel der low-glucose-suspend-Funktion betrachtet

werden sollten. Aus Sicht des Instituts ist dies wiederum problematisch, da in Studien mit diesen Kombinationsgeräten die weitere Behandlung zusätzlich zur Real-Time-CGM nicht vergleichbar wäre, wie im Berichtsplan gefordert. Unsere Frage an Sie ist: Bitte erläutern Sie uns, welche Gründe aus Ihrer Sicht gegen diese Argumentation sprechen.

Lutz Heinemann: Ich spreche für die Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie.

Zum Gesamtverständnis wäre es, denke ich, sinnvoll, wenn man sich die verschiedenen Techniken ansieht und die ein bisschen stufenweise betrachtet. Das heißt, wenn man sich bei Stufe 1 das CGM-System so anguckt, wie es zu Anfang auf den Markt gekommen ist, nämlich mit einer retrospektiven Datenanalyse, wie es auch heute noch zum Teil für diagnostische Zwecke eingesetzt wird, dann hat man eben dieses Einsatzgebiet. Wenn man sich dann in der Stufe 2 CGM anguckt, wie es da mit Online-Datendarstellungen für Therapiesteuerung genutzt wird, hat man die Stufe 2. Stufe 3 dann eben in der Kommunikation mit einer Insulinpumpe, dann auch mit einer automatisierten – Stichwort: Da wird nicht nur Information übertragen und dargestellt auf dem Display, sondern die Pumpe reagiert auch, low glucose suspend. Stufe 4 dann closed-loop oder automatisierte Insulinapplikation.

Warum mir persönlich das wichtig ist: Ich leite ein großes EU-Projekt zur Entwicklung von automatisierten Systemen – AP@home. Und wir sind da jetzt dabei, dass wir die ersten Studien laufen haben bzw. planen, wo die Patienten in solchen Systemen wochen- oder monatelang eigenständig zu Hause sind. Warum ich das so erwähne, ist, dass das also keine Dinge mehr sind, die theoretisch sind, sondern es sind Dinge, die jetzt da sind, selbst diese vierte Stufe und die dritte Stufe erst recht. Ich wollte also nur auf die Dynamik der Veränderung hinweisen. Und ich glaube, dass das manchmal vielleicht vom G-BA nicht in der Zuordnung oder den Ansätzen richtig überblickt worden ist. Das ist eine Annahme.

Wolfgang Frisch: Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie es deswegen nicht berücksichtigen möchten, weil es in der folgenden Therapie nicht vergleichbar ist mit anderen Studien?

Ulrike Paschen: Nein, nicht ganz. Es geht darum, dass wir sagen, die Real-Time-CGM ist ja nur dann nützlich für den Patienten, wenn sie mit einer Insulintherapie verknüpft ist. Und da geht es darum, welche Art von Insulintherapie wir vor uns haben. In der Vergleichsgruppe wäre das die Insulinpumpe. Und in der Prüfinderventionsgruppe wäre das Real-Time-CGM plus diese Funktion plus Insulinpumpe. Diese Funktion kann ja nicht allein der Real-Time-CGM zugeordnet werden. Die ist ja nur sinnvoll im Zusammenspiel mit der Insulinpumpe. Dadurch ergibt sich das Problem. Es geht nicht darum, dass man dann nachfolgende Studien nicht mehr berücksichtigen könnte, wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe.

Wolfgang Frisch: Ich hatte Sie so verstanden, dass die nachgelagerte Therapie in irgendeiner Form vergleichbar wäre. Aus unserer Sicht ist es sehr wichtig, diese Studien mit zu

berücksichtigen. Denn diese Glukoseabschaltung ist eine Sicherheitsfunktion, getriggert durch den gemessenen CGM-Wert, der insbesondere bei Kindern in der Nachtzeit, also wenn sie keine Wahrnehmung für Unterzuckerung haben, oder bei solchen Patienten, die per se keine Wahrnehmung haben, also die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ... Dort wird die Insulinabgabe ja nicht gestoppt, sondern unterbrochen, bei unseren Geräten für einen maximalen Zeitraum von zwei Stunden. Insofern glauben wir, dass es unbedingt wichtig ist, diese Studien, zumal es auch die neueren Studien zum Thema „CGM“ sind, unbedingt zu berücksichtigen.

Stefan Sauerland: Das Entscheidende ist doch – da gebe ich Ihnen recht – nicht nur die medizinische Wirkung der Kombination aus CGM und Pumpentherapie, sondern welcher Intervention man diese LGS-Funktion zuschreibt. Ist das ein Element, das wir der CGM zuordnen und da mitbewerten sollten oder ist das nicht eher ein Element, das zur Pumpe gehört und das deswegen aus der Bewertung in diesem Fall hier herausgenommen werden muss? Das ist der kritische Punkt.

Wolfgang Frisch: Ich stimme Ihnen zu. Es ist der Pumpe zuzuordnen. Das ist eine Funktion, die aufgrund der CGM-Messung stattfindet. Aber nichtsdestotrotz, es ist eben die heute State-of-the-art-Behandlung für pumpenpflichtige Patienten. Ich möchte da noch einmal zurückgehen auf die Ursache des Assessments, das hier durchgeführt wurde. Das ist unter anderem der Antrag beim GKV-Spitzenverband für genau diese Kombinationen. Der G-BA müsste ja mit Ihrem Report in der Lage sein, dann beurteilen zu können, muss oder sollte ein solches System zugelassen werden im Hilfsmittelverzeichnis zur Erstattung bei der GKV.

Moderator Jürgen Windeler: Kurz zur Erläuterung: Wir reden nicht über das Hilfsmittelverzeichnis, sondern über Nutzenbewertung von Methoden. Mit Hilfsmitteln, wenn es ein Hilfsmittel wäre, hat das IQWiG eigentlich gar nichts zu tun und wir wären absehbar damit auch gar nicht beauftragt worden. Nur damit die Wortwahl klar ist. Dass es darüber eine Diskussion gibt, ist auch klar. Aber hier jedenfalls muss klar sein: Wir reden über Nutzenbewertung. Was dann im Hilfsmittelverzeichnis möglicherweise mit dem Ergebnis passiert – mag ja sein –, das ist nicht unsere primäre Aufgabenstellung und auch nicht unsere Zielrichtung.

Wolfgang Frisch: Das habe ich verstanden. Das sollte auch gar nicht in die Richtung gehen, sondern nur zur Erinnerung, welche Genesis das Verfahren ursprünglich hat. Inwieweit Sie das berücksichtigen können und dürfen, ist eine andere Geschichte.

Aber noch einmal: Das Thema „Abschaltung und Reaktion auf den gemessenen CGM-Wert“ ist für die Versorgung der Patienten wichtig, vor allen Dingen unter anderem der Indikation, die ich eben nannte, und ist dort eben auch direkter Nutzen für diese Patienten.

Simone von Sengbusch: Aus Sicht der Kinderdiabetologie ist die sensorunterstützte Pumpentherapie heutzutage die beste Methode zur Blutzuckersteuerung bei sehr sehr kleinen

Kindern. Und es gibt Studien, die die Pumpentherapie mit einem CGM-System und die Pumpentherapie mit einem CGM-System und Hypoglykämieabschaltung miteinander vergleichen im RCT-Design. Ich habe jetzt nicht ganz richtig verstanden, ob das dann ein Design wäre, das vergleichbar wäre. Sie haben ja gesagt, die Schwierigkeiten sind, welche Studien miteinander verglichen werden können, also Pumpe plus CGM versus Pumpe plus CGM plus Hypoglykämieabschaltung. Diese Hypoglykämieabschaltung ist eine so enorm wichtige Funktion für Kinder und Jugendliche, insbesondere für kleine Kinder, dass wir es aus kinderdiabetologischer Sicht sehr sehr wichtig finden, dass die vorhandenen Studien, die auch Kinder eingeschlossen haben, unbedingt mit in die Bewertung aufgenommen werden.

Stefan Sauerland: Ich möchte direkt darauf antworten. Sie haben jetzt den Vergleich angesprochen CGM plus LGS plus CSII versus CGM plus CSII.

Simone von Sengbusch: Ja.

Stefan Sauerland: Wir haben gerade schon festgestellt, dass diese LGS eine Funktion ist, die primär der Pumpe zuzuordnen ist. Damit würde doch in diesem Falle ein Nutzen sich zumindest im Hinblick auf die CGM nicht charakterisieren lassen, weil beide Patientengruppen eine CGM erhalten und der eigentliche Unterschied innerhalb der CSII mit oder ohne LGS-Funktion besteht. Daher würde ich ein solches Design erst einmal als nicht berichtsrelevant bewerten.

Ralph Ziegler: Man muss aber natürlich sehen, dass die Abschaltungsmöglichkeit bei einer Hypoglykämie unabänderlich mit dem CGM verbunden ist. Insofern kann es ja so etwas gar nicht ohne CGM geben und ist insofern natürlich ein echter Zusammenhang zu der kontinuierlichen Glukosemessung. Ich denke, wir unterstützen es nur deshalb so stark, weil das die Methode ist, bereits Hypoglykämien zu vermeiden. Das andere wäre ein Rückschritt. Wenn man das jetzt – in Anführungsstrichen – nur bewerten würde, Pumpe versus Pumpe mit CGM, da würde aber dieser große Faktor, worum es uns geht, ein Faktor und ein Endpunkt, die Vermeidung von Hypoglykämien, die wäre damit viel zu kurz gesprungen. Und man würde sich eine der Möglichkeiten nehmen, die es jetzt schon gibt.

Wolfgang Frisch: Die Abschaltung in der Pumpe ist eine konsequente Weiterentwicklung, also, wenn Sie so wollen, ein weiterer Schritt des CGM. Es wird nie so sein, dass es ausschließlich in der Pumpe stattfindet. Man braucht immer eine CGM-Messung. Insofern ist die Frage: Geht es zur CGM? Ist es im Rahmen von Pumpen zu bewerten? Es wird nie das eine oder das andere sein. Wenn ich vorhin gesagt habe, dass es natürlich der Pumpe zuzuordnen ist, dann meine ich damit, dass die technische Funktion der Abschaltung innerhalb der Pumpe stattfindet, getriggert durch den Messwert aus dem CGM-Sensor. Es wird nie eine Pumpe alleine abschalten, denn sie braucht dazu den CGM-Wert. Und umgekehrt kann ein CGM-Sensor eine Pumpe nicht abschalten, wenn sie nicht da ist. Insofern stellt sich für uns die Frage nicht so sehr, ob es zum einen oder zum anderen gehört, sondern

es ist ein System, und dieses System ist die konsequente Weiterentwicklung eines einfachen Messwertes.

Sabine Westermann: Um noch etwas mehr Verwirrung zu stiften: Es gibt auch eine Entscheidung vom Februar 2013 vom Landessozialgericht Baden-Württemberg im einstweiligen Rechtsschutz. Da hat man wiederum gesagt, dass die CGM-Geräte mit automatischer Pumpenabschaltung die neue Behandlungsmethode darstellen sollen. Deswegen, denke ich, müsste man es hier irgendwie berücksichtigen.

Stefan Sauerland: Ich glaube, wir müssen uns primär an den G-BA-Auftrag halten. Wenn Urteile eines Landessozialgerichts erfolgen und wenn hier im Vorlauf andere Prozesse erfolgt sind, die gerade schon angesprochen wurden, wir haben einen Auftrag, und dieser Auftrag zielt auf die rtCGM. Wir müssen eben bewerten, inwieweit diese Therapie, genau genommen die diagnostische Intervention, einen Nutzen bringt in Kombination vielleicht auch mit anderen Verfahren, aber eben nicht in Kombination mit einem Verfahren, wo dann im Vergleichsarm dieser zusätzliche Anteil der Intervention nicht enthalten ist. Es geht also nicht darum, hier – das war das Extrem, das Herr Heinemann präsentiert hat – den Nutzen eines künstlichen Pankreas zu bewerten. Das ist sicherlich dann das Fernziel, das sicherlich interessant ist, aber für die Bewertung hier irrelevant.

Ralph Ziegler: Ich würde aber doch noch mal sagen, dass das nur das Dilemma beschreibt, in dem wir uns, glaube ich, alle hier befinden, dass die Entwicklung so schnell ist, dass es bereits von der Beauftragung des IQWiG durch den G-BA bis jetzt schon wieder so viele neue Entwicklungen gab, inklusive neue Studien, zum Beispiel die eine Studie, die vor drei Wochen erschienen ist, die genau das vergleicht. Das spiegelt den Prozess wider, wie schnell es geht. Wenn man jetzt vorhersehen kann, wie lange es dauern wird, bis die Berichterstattung sein wird, weil das einfach der normale Prozess ist, und das nach Ihrem Zeitplan im 3. Quartal 2014 ist – das ist heute in einem Jahr –, dann wird es sich so weiterentwickeln. Wenn man sich jetzt bereits auf Dinge zurückzieht, die jetzt vielleicht schon fast veraltet sind, ob das die richtige ausschließliche Methode sein kann. Wir wollen ja nur darauf hinweisen, dass man das vielleicht mitberücksichtigt.

Bernd Richter: Es ist schon mehrfach darauf hingewiesen worden, dass es wahrscheinlich ein grundsätzliches methodisches Problem gibt. Wenn man jetzt die reine Messmethode beurteilen wollte, dann müsste man quasi eine Diagnostic-accuracy-Untersuchung machen. Es ist aber ja eine therapeutische Einheit, wenn man es so sagen will, Messung und konsekutive Therapie. Die Frage ist halt, diese Therapie wird immer erfolgen. Angenommen, die Geräte würden einigermaßen genau messen, dann wird es eine Konsequenz geben, ob die jetzt zum Beispiel in einer automatischen Abschaltung liegen würde oder in einer unmittelbaren Handlungsanleitung für den betroffenen Patienten, sodass wir uns darüber im Klaren sein müssen, dass wahrscheinlich die Grauzone da nicht absolut aufzulösen ist. Deswegen überlegen wir uns, kann man einen definitiven Threshold schaffen zwischen der Methode als

solche, die misst, und deren Konsequenz auf die Therapie, oder ist es immer assoziiert mit einem therapeutischen Vorgehen.

Moderator Jürgen Windeler: Sie haben auf das Dilemma hingewiesen. Ich glaube, dass wir alle das Dilemma sehen. Ich glaube jetzt nicht, dass es daran liegt, dass es alles so schnell geht. Ich glaube, dass es primär daran liegt, dass die CGM jetzt erst bewertet wird. Das hätten wir vor fünf oder zehn Jahren machen sollen. Dann hätte man möglicherweise die Entwicklung vernünftig abbilden können.

Ich glaube, wir und Sie haben aus den Bemerkungen verstanden, dass es in keiner Weise darum geht, die von Ihnen – wie immer die Bewertung aussehen mag – dargestellten, möglicherweise plausiblen Anwendungsvorteile einer solchen Methode infrage zu stellen. Darum geht es nicht, sondern primär geht es darum, ob diese Kombination durch den Auftrag des G-BA gedeckt ist. Wenn wir feststellen – das war bisher unsere Position –, dass diese Kombination erstens vom Auftrag des G-BA nicht gedeckt ist und zweitens zu den methodischen Problemen führt, die Sie gerade beschrieben haben, dann, wenn wir uns das CGM-System angucken müssen, müssen wir es uns sozusagen isoliert angucken.

Ich denke, wir können jetzt die Argumente einfach mitnehmen in der Form, wie Sie sie zum Teil auch schriftlich präsentiert haben. Wir werden dann noch einmal überlegen, gegebenenfalls auch mit dem G-BA, ob die Fokussierung des Auftrags in dieser Form so bleiben soll oder nicht.

Gibt es hierzu weitere Wortmeldungen? – Gut, dann schließe ich TOP 1.

Wir kommen zum

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Differenzierung zwischen älteren, teilweise nicht mehr auf dem Markt verfügbaren und modernen CGM-Geräten

Ulrike Paschen: Mehrere Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass die bislang durchgeführten RCTs keine Ergebnisse zur neuesten, verbesserten Gerätegeneration liefern. Unsere Frage ist, wie wir Ihrer Meinung nach diesen Umstand im Berichtsplan berücksichtigen sollten.

Rudolf Messer: In den großen randomisierten kontrollierten Studien wurden signifikante klinische Veränderungen des Stoffwechsels nur bei Patienten beobachtet, die länger als sechs Tage das Real-Time-CGM getragen haben. Gemäß Pick-up bringt ein Tag tragen oder nutzen des Sensors eine HbA1c-Senkung von 0,15 %. Aufgrund der rasanten Entwicklungsgeschwindigkeit in diesem Feld besonders in den letzten Jahren haben wir heute viel weiter ausgereifere Systeme auf dem Markt. Daher ist in den großen kontrollierten Studien diese Entwicklung nicht mehr berücksichtigt bzw. nur teilweise berücksichtigt. Wir haben heute Sensorsysteme, die fünf bis sieben Tage generell zugelassen sind und auch getragen werden. Es ist wirklich die Regel, dass diese Sensorsysteme die ganze Zeit, also

mindestens fünf bis sieben Tage, am Körper liegen und damit auch den in den Studien dokumentierten klinischen Nutzen zeigen, also mindestens sechs Tage und damit den entsprechenden Benefit.

Die neuen Systeme haben mittlerweile eine MARD, also sprich die mittlere Abweichung vom Standard, leicht über zehn. Die nächsten Generationen werden darunter liegen. Damit sind sie auch vergleichbar mit handelsüblichen Blutzuckermessgeräten.

Besonders im Bereich der Hypoglykämien, die mit diesem System verhindert werden können, zeigt sich der extreme Entwicklungssprung. Während früher die Systeme da ihre Schwäche hatten, ist hier wirklich ein großer Fortschritt erzielt worden, wie gerade von Pleus und Freckmann vom Diabetes Forschungsinstitut in Ulm publiziert. Gerade die Alarmer sind elementar, und die Sensoralarmer arbeiten jetzt wirklich verlässlich, sodass die Patienten frühzeitig und auch wirklich valide vor drohenden Unterzuckerungen gewarnt werden können. Das ist ganz besonders wichtig bei Langzeitdiabetikern, die voll im Arbeitsprozess stehen und denen aufgrund von Wahrnehmungsstörungen die Entlassung oder Frühpensionierung droht, die damit gewährleistet, dass diese weiterhin am Arbeitsleben teilnehmen können. Ein weiteres Beispiel sind Kinder oder Jugendliche mit Wahrnehmungsstörungen in der Schule. Die heutigen und verlässlichen Real-Time-Systeme sehen wir heute als Segen und ideal in diesem Raum.

Wir gehen davon aus, dass in der nächsten Generation, die vielleicht nur noch einmal oder vielleicht gar nicht mehr kalibriert werden muss, sodass die jetzt üblichen fünf- bis achtmaligen Blutzuckermessungen pro Tag für die Patienten wegfallen, was natürlich die Kosten für dieses System relativieren wird.

Soweit meine Ausführungen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich bin nicht ganz sicher, ob das unsere Frage beantwortet hat.

Lutz Heinemann: Sie hatten ja – das fand ich auch sehr gut – nach einem pragmatischen Vorschlag gefragt. Die Dynamik ist in den vorherigen Beiträgen sehr klar angedeutet worden. Sie haben natürlich die Frage: Können wir immer nur die Daten vom letzten Jahr oder vom Jahr vorher berücksichtigen? Irgendwo ist da ja quasi eine Catch-22-Situation gegeben. Die Geräte, die in den großen RCT-Studien verwendet worden sind, sind alle nicht mehr auf dem Markt. Das ist das Grundproblem. Andererseits will man natürlich für so eine Bewertung möglichst viele Studien auch im konstruktiven Sinne nutzen. Deshalb gibt es diesen Konflikt, dieses Dilemma in einem gewissen Ausmaß. Wenn Sie mich in meiner Funktion fragen, hätte ich gesagt: Ich würde an Ihrer Stelle die Studien der letzten vier, fünf Jahre separat auch von denen davor einmal betrachten, um diese Entwicklung irgendwie zu sehen, ob es da Unterschiede gibt oder nicht, um irgendwie damit umzugehen, um der Dynamik in einer gewissen Form Rechnung zu tragen.

Ulrike Paschen: Dazu habe ich eine Anmerkung. Sie sagen, es gibt keine RCTs mit neuen Geräten. Das heißt, es gibt ja im Prinzip gar keine RCTs zu den Geräten, die Sie gerne evaluiert sehen würden.

Lutz Heinemann: Dann habe ich mich vielleicht nicht ganz präzise ausgedrückt. Ich habe insbesondere zum Beispiel an die JDRF-Studie gedacht, die ich persönlich als wichtig finde, weil es eine Klassenstudie ist und es dabei nicht um einen bestimmten Gerätetyp geht. Die Geräte, die getestet worden sind, sind nicht mehr auf dem Markt. Wenn man sich aktuelle Studien wie ASPIRE anguckt, diese Geräte sind natürlich aktuell auf dem Markt. Von daher war meine Formulierung vielleicht nicht eindeutig genug, aber insbesondere auf CGM ausgerichtet.

Jörg Weißmann: Ich möchte zu bedenken geben, dass die Wirksamkeit von CGM-Systemen hinsichtlich der HbA1c-Senkung natürlich auch abhängt von der Adhärenz. Diese Adhärenz ist auch abhängig von der Messgenauigkeit und der damit verbundenen Rate an falschpositiven Alarmen, die negativ auf diese einwirkt. Wenn wir uns die erste Generation zugelassener Systeme anschauen, die Messgenauigkeit hier ist abweichend von den momentan am Markt befindlichen, aber auch von den in der Zwischenzeit erhältlichen Systemen. Die entsprechenden Ausdifferenzierungen finden Sie in der Literatur, beispielsweise bei Damiano und El-Khatib 2013. Sie haben den gesamten hypoglykämischen Messbereich und Bereiche sich ändernder Glukosekonzentration bewertet. Wenn man da insbesondere den hypoglykämischen Messbereich beachtet und da insbesondere auf Zijlstra und Heise verweist, dann findet sich hier noch ein deutlicher Schwachpunkt, der hier interagiert mit den vom IQWiG benannten Endpunkten, insbesondere HbA1c und Rate an schweren hypoglykämischen Ereignissen.

In der Zwischenzeit wurden, wie schon von meinen Vorrednern benannt, erhebliche Fortschritte erzielt. Das ermöglicht uns natürlich, hier auch neue Evidenz hinterherzuschieben. Eine häufige Aktualisierung der geplanten Nutzenbewertung erscheint hier absolut sinnvoll. Und da der technologische Fortschritt hier sehr schnell voranschreitet, sollte von unserer Seite gefordert werden, dass, sobald klinische Evidenz zu den aktuellen CGMS-Systemen vorliegt, dann eine erneute Evidenzsynthese des IQWiG stattfinden sollte.

Um die Situation jetzt zu adressieren – das ist Ihre Frage –, würden wir empfehlen, die gegenwärtige Generation von Systemen in einer separaten Analyse und die Vorgängergeneration auszuwerten.

Für die Planung von klinischen Studien wäre es für uns sehr wichtig, dass die Frage im Berichtsplan beantwortet wird, ob eine Innovation im Rahmen einer solchen Meta-Analyse mit älteren Technologien gemeinsam bewertet wird oder nicht und ob diese Technologien, wenn sie gemeinsam bewertet werden, absolut vergleichbar sind.

Moderator Jürgen Windeler: Sie haben jetzt einen Hinweis gegeben. Ich würde gerne die Problematik auf den Punkt bringen. Wenn es so wäre – so ganz schwarz/weiß ist es nicht –, dass wir im Wesentlichen Daten, Nutzendaten, Evidenz zu älteren Geräten haben und Sie und der G-BA wahrscheinlich aber auch und alle zu Geräten eine Bewertung haben wollen, die heute in Gebrauch sind, heißt das entweder, wir stellen fest, die alten Geräte sind vergleichbar mit denen heute, sodass wir die Nutzenbewertungen, Nutzendaten von den alten Geräten übertragen können, oder wir stellen fest, die neuen Geräte sind ganz anders. Dann müssen Sie verstehen, dass wir ein Problem bekommen, und zwar ein sehr ernstes Problem. Denn wenn die Claims sind, die neuen Geräte sind ganz anders – sie haben nicht nur andere technische Details, sondern auch einen anderen medizinischen Mehrwert –, dann bedeutet das nichts anderes, als dass wir die alten Daten für die Nutzen der neuen Geräte nicht heranziehen können. Das ist unser Problem. Ich glaube, das ist ein offensichtliches Problem. Deswegen sind wir natürlich durchaus daran interessiert, die alten oder älteren Daten für nicht mehr auf dem Markt befindliche Geräte vielleicht sogar in unsere Bewertung einzubeziehen. Und wir sind auch daran interessiert, sie heranzuziehen für Aussagen zu den neuen Geräten. Das geht aber nur, wenn sich die neuen Geräte nach Ihren Aussagen oder nach den Aussagen, die wir sonst in der Literatur lesen können, nicht völlig von den alten unterscheiden. Je deutlicher diese Aussage wird – das will ich damit sagen –, desto schwieriger wird es für uns, diese Bewertung zu machen. Deswegen wäre ein pragmatischer Hinweis, sozusagen Zeitscheiben zu nehmen und sich subsidiär die Entwicklung anzugucken. Das können wir versuchen.

Der zweite Hinweis wäre natürlich der: Kann man denn Daten und – wenn ja – welche, zu welchen Endpunkten von den älteren Geräten auf die neueren Geräte übertragen oder kann man nicht?

Wolfgang Frisch: Wir haben in unserer Stellungnahme unter anderem auf zwei Studien aus 2013 hingewiesen. Es gibt also neue Studien; das wollte ich nur ergänzend zu Herrn Heinemanns Kommentar erwähnen. Beide Studien schließen allerdings die Funktion der LGS mit ein. Damit haben wir wieder das Dilemma von der Diskussion eben. Sie haben die neuen Produkte, die heute Patienten zur Verfügung stehen, mit der neuen Funktion.

Zu Ihrem Statement, Herr Prof. Windeler: Es sind keine anderen Nutzen, die in den neuen Studien mit den neuen Geräten belegt werden, sondern es sind ergänzende. Also LGS wäre hier keine andere im Unterschied zu den Einzelsystemen, sondern eine ergänzende. Insofern kann ein Vergleich stattfinden. Man muss es allerdings wahrscheinlich nachher im Report trennen, welche Ergebnisse habe ich zu den Systemen, die rein messen, und solche, die eine ergänzende Funktion haben. Ich würde es also nicht als anders, sondern als ergänzend beschreiben.

Rudolf Messer: Wie Sie richtig anmerken, wir haben natürlich keine andere Methode oder Detektionsmethode der interstitiellen Glukose. Es wird nach wie vor im Interstitium gemessen, auch mit dem gleichen Sensor, wobei sich allerdings die Qualität der Sensoren und der Systeme deutlich verbessert hat. Während wir früher gerade bei der

Vorvorgängergeneration, die also zum Beispiel in der JDRF-Studie eingesetzt wurden, eine MARD von größer 15 hatten oder sogar noch höher und auch im Hypobereich dann über 20 gelegen haben, haben wir natürlich hier einen ganz großen Qualitätssprung vollziehen können. Und auch im Hinblick auf die Anwenderfreundlichkeit der Systeme ist Großes geleistet worden. Sie wurden weiter miniaturisiert. Dadurch sehen wir, dass die Anwender die Systeme akzeptieren und auch annehmen.

Früher hatten wir das Thema von Falschalarmen, das heißt, dass die Alarmer nicht korrekt eingestellt werden konnten. Aber heute können wir sagen, die Alarmer kommen präzise. Das heißt, das ist auch eine vertrauensbildende Maßnahme bei den Patienten.

Dadurch können wir sehen, dass eine Sensortragedauer von sechs Tagen, wie sie in den Studien gefordert wird, heute per se gewährleistet ist. Das bitte ich zu berücksichtigen.

Stefan Sauerland: Ich glaube, wir müssen doch noch mal den eigentlichen Punkt klarmachen. Wir versuchen – das wäre tatsächlich das Beste, das wir in diesem Zusammenhang hinbekommen könnten –, ein Kriterium zu finden, das Studien in zwei Gruppen einteilt, Studien, die eine CGM einer modernen gegenüber einer älteren Variante trennen kann. Da ist halt die Frage: Was wäre aus Ihrer Sicht das ideale Kriterium, das Publikationsdatum der Studie, inwieweit das CGM-Gerät heute noch auf dem Markt ist, zu einem bestimmten Stichtag, oder inwieweit vielleicht bestimmte Miniaturisierungen, die Sie angesprochen haben, erfolgt sind oder inwieweit vielleicht bestimmte Messwertgenauigkeiten in einem bestimmten Rahmen liegen? Da fehlt mir irgendwo eine klare Grenze. Ich glaube, diese Grenze gibt es eben nicht.

Jörg Weißmann: Ich wollte noch mal zu Ihrem Punkt Stellung nehmen. Auch hier befinden wir uns in dem Dilemma, das insgesamt für Medical Devices ja gilt. Die kontinuierliche Weiterentwicklung von Medizinprodukten ist eigentlich ein iterativer Ansatz. Es ist keine Innovation, die dann für zehn oder 15 Jahre Bestand hat, wie das häufig bei Pharmazeutika der Fall ist. Um diesem iterativen Ansatz Genüge zu tun, bedarf es natürlich eines sehr konstruktiven und auch kreativen Herangehens. Herr Sauerland, ich stimme Ihnen da vollkommen zu. Das ist das Dilemma, in dem wir uns befinden.

Eine entsprechende Einteilung aufgrund der Messgenauigkeit, der Accuracy, ist unserer Ansicht nach überdenkenswert.

Ansgar Resch: Eine kurze Frage, Herr Sauerland. Ich würde gerne Ihre Frage besser verstehen. Geht es hier um eine Subgruppenanalyse, oder geht es hier um eine primäre Einteilung des Auftrags in zwei Segmente?

Stefan Sauerland: Das ist jetzt eine zweite Frage. Die erste Frage war: Welches Kriterium könnte man verwenden, um eine solche Zweiteilung des Studienpools zu erreichen? Im zweiten Schritt müsste man sich natürlich überlegen, ob man diese beiden Studiengruppen, die man dann erzeugt hat, noch zusammenbetrachten kann. Wir sind ja im Rahmen des

Berichtsplans durchaus in der Lage, nicht geplante Sensitivitätsanalysen, also Effektmodifikatoren, mit zu berücksichtigen, die jetzt vielleicht dort nicht mit drinstehen. Da wäre es natürlich eine Möglichkeit, zu schauen, ob die Studienergebnisse mit alten versus neuen Geräten – mal so allgemein gesprochen – sich in irgendeiner Weise unterscheiden. Diese Möglichkeit besteht immer. Und die von Herrn Weißmann eingeforderte Kreativität gibt es natürlich im Hause auch.

Ansgar Resch: Meine Bitte wäre hier, zunächst den Datenkörper als Gesamtes zu betrachten und dann erst in einem Schritt zwei sich anzugucken, ob hier Unterschiede sind. Letztendlich geht es um eine grundsätzliche Methodik. Insofern sollte man den Auftrag in Schritt eins als Gesamtes dann verstehen.

Stefan Sauerland: Das können wir so zu den Akten nehmen und überlegen, ob wir das tun.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Anmerkungen hierzu? Sind wir schlauer geworden?

Simone von Sengbusch: Ich würde als Gedanken einwerfen wollen: Es gibt, gerade was Kinder angeht, die ja auch in Studien untersucht worden sind mit CGM-System oder SuP-System, Vorläufermodelle, die nicht mehr auf dem Markt sind, Sensoren, die einen sehr dicken Umfang hatten. Das heißt, die Tragefreundlichkeit solcher Systeme für kleine Kinder auf lange Dauer war schlichtweg nicht sehr hoch. Da geht es nicht um die Messgenauigkeit, sondern um die Tragefreundlichkeit. Diese Studien, die aber 2011, 2012, 2013 veröffentlicht worden sind, verwenden ein Nachfolgemodell, das ein haarfeiner Sensor ist, wo auch bei kleinen Kindern die Akzeptanz sehr hoch ist. Insofern würde ich doch überlegen, ob man in einem zweiten Schritt trennt, welche Systeme sind aktuell auf dem Markt erhältlich, weil das die modernsten Systeme sind, weil das die haarfeinsten Sensoren sind, die am wenigsten mit Schmerz einhergehen, und zu schauen, ob es da vielleicht eine Differenz gibt.

Bernd Richter: Ich weiß nicht, wie die Vereinbarung vom Institut mit den jeweiligen Herstellern ist und ob es schon welche gibt. Aber es gibt ja jetzt so viele Zusatzaspekte. Da wird es wahrscheinlich absolut notwendig sein, dass man von Herstellerseite Informationen liefert, die so in den Publikationen sicherlich nicht abgebildet sind, Accuracy, Tragefreundlichkeit, wie groß und wie genau sie sind usw. usf. Meine Frage: Gibt es da schon entsprechende Vereinbarungen?

Rudolf Messer: Vereinbarungen nicht, aber kurzer Punkt: Es sind gerade von dem Diabetes Institut aus Ulm Daten zu den Sensoren publiziert worden. Und auch in den USA gibt es neue Daten zu den neuesten Systemen. Die Qualität liegt also auf dem Tisch, ist transparent.

Bernd Richter: Für alle entsprechenden Studien?

Lutz Heinemann: Das ist die Messgenauigkeit. Was Herr Bernd Richter eingefordert hat, war eben mehr die gesamte Bandbreite der Geräte darzustellen, die für die Nutzung durch den Patienten wichtig sind.

Moderator Jürgen Windeler: Um die Frage konkret zu beantworten: Wir sind in Vorbereitung für entsprechende Vereinbarungen. Wir sind natürlich daran interessiert, nicht nur wegen dieser, auch wegen anderer Probleme, die speziell in diesen oder ähnlichen Themen liegen können, so ähnlich wie bei Arzneimitteln auch an ergänzende Daten über die publizierten Daten zu kommen.

Ich glaube, dass man noch mal überlegen müsste, ob man durch bestimmte zentrale technische Aspekte die datenälteren Geräte mit den neueren Geräten vergleichbar machen und damit auch die Nutzendaten übertragen kann.

Ich habe im Moment den Eindruck, dass das Problem noch nicht ausreichend adressiert ist. Wir haben im Moment möglicherweise – ich male noch mal schwarz/weiß – die Situation, dass wir Nutzendaten haben zu Geräten, die nicht mehr auf dem Markt sind – dann müssen wir sagen, die Nutzendaten brauchen wir eigentlich nicht –, und dass wir Geräte auf dem Markt haben, zu denen wir keine Nutzendaten haben – da müssen wir sagen, das Ergebnis der Bewertung ist völlig klar. Was wir also brauchen, ist ein Weg, diese beiden ineinander zu verschränken, was uns auch interessiert, was wir auch für angemessen halten. Was wir bräuchten, wären eben Kriterien, wie wir die Verbindung herstellen können. Ich glaube, ein paar Wege sind schon genannt worden. Ein Weg könnte über bestimmte technische Gegebenheiten laufen, was aber natürlich voraussetzen würde, dass die neuen Geräte nicht völlig anders sind als die alten Geräte. Das wird ein Problem.

Wolfgang Frisch: Ich weiß nicht, inwieweit es in der Anhörung erlaubt ist, ein Muster zu zeigen. Es geht nur um das Thema „Tragekomfort“, das von Frau Dr. Sengbusch angesprochen wurde. So sehen heute übliche Sensoren bei allen Firmen aus.

(Herr Frisch zeigt ein Modell.)

- Das ist keine Nadel mehr, sondern ein Faden. Bei dem ersten System war das eine Nadel. Wenn es also um das Thema „Tragekomfort und daraus resultierender fehlender Nutzen“ geht, weil es einfach nicht akzeptiert wurde, dann wäre das sicherlich etwas, was nicht mehr vergleichbar ist mit den heutigen Systemen und dann auch in die Bewertung nicht einfließen sollte.

Lutz Heinemann: Wir haben in unserer Stellungnahme der AGDT ja ein Dilemma. Ich denke, Sie haben gerade mit der Schwarz-Weiß-Darstellung das Dilemma, das Sie da haben, gut dargestellt. Ich kann es auch so verstehen. Das Problem auf der anderen Seite ist natürlich auch, dass die Geschwindigkeit der Entwicklung so hoch ist, dass die Firmen irgendwo gar nicht hinterherkommen mit den klinischen Studien, und für jede Generation eine neue Nutzendarstellung zu machen, auch ein Problem ist. Wir haben hier für beide Seiten

Schwierigkeiten. Ich will nicht den Schwarzen Peter hin und her schieben, sondern ich glaube, dass wir bei diesen diagnostischen Dingen, wo es ja Gott sei Dank eine schnelle Entwicklung gibt, auf der anderen Seite leider Schwierigkeiten haben, auch aufgrund von Studiendauer und Publikationsdauer usw., eine Evidenz in schriftlicher Form dazu beizubringen.

Stefan Sauerland: Sie sprechen ein Grundproblem an. Zwei Dinge dazu:

Das erste ist, dass man, wenn man ein neues Gerät auf den Markt bringt, es nicht immer mit dem gar nicht Anwenden eines Geräts vergleichen muss, sondern es gibt natürlich auch die Möglichkeit, die neue mit der alten Gerätegeneration zu vergleichen. Das ist im medizinischen Zusammenhang sicherlich das interessantere und im ethischen Zusammenlang vielleicht auch das einzig Gebotene.

Das zweite, was ich sagen will, ist: Sie sprechen die hohe Innovationsgeschwindigkeit an. Aber die Innovationsgeschwindigkeit an sich kann kein Grund dafür sein, dass man auf Studien verzichtet. Das wäre so, als würde man nicht mehr auf die Karte gucken, weil man rennt, und sich dann so viel weiter in der Landschaft verlaufen, weil man eben glaubt, keine Zeit zu haben, auf die Karte zu gucken. Dieses Bild soll Ihnen verdeutlichen, dass wir natürlich in diesem Feld, wenn dort relevante Änderungen in den Geräten erfolgen, spätestens dann adäquate Studien brauchen.

Lutz Heinemann: Ich glaube, Herr Weißmann hat das bereits angedeutet. Und auch ich habe versucht, das so zu sagen, dass ich Ihren Punkt sehr wohl sehe, und eben nicht gesagt habe, nein, wir können auf Studien verzichten, sondern dass wir nur das Dilemma sehen, und dass gerade wir als AGDT, als herstellerunabhängige akademische Institution, natürlich an Klassenstudien, die vielleicht alle drei Jahre durchgeführt werden, sehr interessiert wären, um auch den Fortschritt zu dokumentieren. Dann taucht die Finanzierungsfrage usw. auf. Aber Ihren Punkt sehe ich, und ich habe auch nicht versucht, es schwarz/weiß, sondern eine Brücke zu sehen.

Ralph Ziegler: Ich will noch einmal zurückgehen. Die Bewertung soll doch schon etwas Grundsätzliches bewerten, ob ein grundsätzlicher Nutzen der kontinuierlichen Glukosemessung ist. Ich glaube, die ganzen Einwände, die jetzt eben kamen, waren ja nur so in der Richtung, dass es einen Unterschied zwischen den älteren und neuen Studien gibt durch die verschiedenen verwendeten Geräte. Aber der grundsätzliche Nutzen und auch eine grundsätzliche Bewertung können dadurch ja dennoch geschehen. Und da gibt es ja auch einen roten Faden durch die verschiedenen Studien. Es ist ja nicht so, dass die Studien mit älteren Geräten etwas grundsätzlich anderes zeigen als die neuen Studien. Ich glaube, was ein Grundtenor ist, wie ich das verstanden habe, dass man halt nur sich dessen bewusst sein muss, dass es halt Unterschiede in den Geräten gibt. Aber wenn man sich bestimmte Endpunkte – das ist hier noch gar nicht Thema gewesen – anschaut, dann ist es ja schon eine Tendenz, die durch die verschiedenen Studien geht. Ich glaube, da muss man vielleicht nicht so ganz genau

das auseinander oder zumindest nicht die Sicht verlieren darauf, dass es ja um die grundsätzliche Beurteilung geht.

Moderator Jürgen Windeler: Sodass Sie sich auch – ich glaube, Herr Resch hat das gesagt – eher der Meinung anschließen würden, erst einmal sozusagen das ganze Paket angucken und dann gucken, ob man überhaupt differenzieren muss.

Ralph Ziegler: Korrekt.

Ansgar Resch: Um das korrekt wiederzugeben: Schritt 1 den gesamten Datenkörper anzugucken und Schritt 2 dann sozusagen sich durchaus Subgruppenanalysen zu öffnen.

Bernd Richter: Letzten Endes wird es so sein, wenn sich eine Innovation als solche wirklich bewahrt, dann muss sie sich ja auch in relevanten Dingen niederschlagen. Angenommen, man hat die Publikation, vielleicht auch unveröffentlichte Publikationen, dann wird es sich ja zeigen, ob zum Beispiel Patientenadhärenz oder Tragekomfort bei kleinen Kindern oder was auch immer man als Patient als wichtig bezeichnen könnte, müsste sich ja quasi herauskristallisieren, dass das mit neueren Geräten vielleicht besser ist oder erstmalig beobachtet wird als mit älteren Geräten. Die Frage ist ja nur, ob die Daten da sind und publiziert sind oder überhaupt in einer handhabbaren Form da sind oder nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, dann schlage ich vor, dass wir den Punkt verlassen.

Wir kommen zum

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Abhängigkeit des Nutzens einer diagnostischen Methode von der Qualität der nachfolgenden Therapie

Ulrike Paschen: Mehrere Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass die Real-Time-CGM allein keine Verbesserungen bei patientenrelevanten Endpunkten bewirken kann, sondern ausschließlich in Kombination mit einer geeigneten Therapie. Ich zitiere dazu aus einer Stellungnahme von Ihnen, Frau Heyer:

„Die kontinuierliche interstitielle Glukosemessung kann weder die Gesamtmortalität noch die kardiovaskuläre Mortalität noch Erblindung, terminale Niereninsuffizienz oder Amputationen verändern, vermeiden oder verzögern. Einzig und alleine die therapeutischen Bemühungen von Menschen mit Diabetes mellitus und deren behandelnden Ärzten, eine normnähere Blutzuckereinstellung zu erreichen mit den über 24 Stunden gewonnenen Informationen, können langfristig Folgekomplikationen vermeiden, Risiken für Hypoglykämien aufdecken und eine bedarfsgerechtere Insulinzufuhr bewirken.“

Dies entspricht der Sicht des Instituts, die im Methodenpapier festgehalten ist: diagnostische Methoden können nicht ohne die dadurch ermöglichten therapeutischen Maßnahmen beurteilt werden.

Da Sie Ihr Argument allerdings als Kritik geäußert haben, vermuten wir, dass Sie damit etwas anderes ausdrücken wollten. Ich bitte Sie, zu erläutern, was genau Sie damit ausdrücken wollten und wie wir das im Berichtsplan berücksichtigen sollten.

Astrid Heyer: Danke schön für's Vorlesen. Ich habe Ihren Bericht gelesen und möchte darauf hinweisen, dass bei den Typ-2-Diabetikern die Blutzuckerteststreifen gestrichen worden sind, weil sie patientenrelevante Endpunkte nicht haben verbessern oder vermeiden oder verhindern können. Ich sehe bei der kontinuierlichen Glukosemessung das gleiche Problem. Wenn wir das alleine vom Nutzen dieser Methode her betrachten, wird es nicht funktionieren. Ich bin 42 Jahre lang Diabetiker. Ich habe mehrfach in meinem Leben 24-Stunden-Blutzuckermessungen alle Stunde einen Wert gemacht, habe keinerlei Informationen über Blutzuckerschwankungen erhalten, außer einen Riesenstress nachts und den ständigen Stechereien. Es hat überhaupt nichts gebracht. Die Hypoglykämien, die mich in diesen 42 Jahren begleiten, sind für mich die größte Behinderung dieser Erkrankung. Und ich habe in 24 Jahren keinen Weg gefunden trotz Anpassung der Therapie, trotz Insulinpumpentherapie, damit fertigzuwerden. Die Trendanzeigen der kontinuierlichen Glukosemessung haben es mir jetzt ermöglicht, meine Hypoglykämierate von schweren Hypoglykämien zwei Mal pro Jahr allerdings Gott sei Dank ohne Fremdhilfe auf einmal in drei Jahren zu reduzieren. Ich gehe davon aus, mit dem weiteren Gebrauch dieses Systems wird das noch besser werden.

Das bitte ich einfach zu berücksichtigen, dass man hier nicht isoliert eine Methode und deren Nutzen betrachtet. Natürlich, die Methode ist teuer. Das ist ganz klar. Aber man muss diese Methode von den Möglichkeiten sehen, die ein Mensch mit Diabetes hinterher hat, im Privatleben, im Berufsleben, in der Schule mit dieser Krankheit besser zu agieren, und die Hypoglykämie, die ich als große Behinderung betrachte, auszugleichen.

Bernd Richter: Es ist ganz klar, was Sie dargestellt haben, dass es eine menschliche Aktion erfordert, um Messwerte in Aktion umzusetzen. Allerdings haben wir hier eventuell den interessanten Punkt, wo vielleicht erstmals in der Therapie des Diabetes mellitus, wenn das funktionieren würde mit der LGS-Methodik, praktisch durch ein automatisches Eingreifen ohne jegliche menschliche Interaktion man positiv auf patientenrelevante Endpunkte wie zum Beispiel Hypoglykämie auswirken könnte und vielleicht auch sogar noch viel mehr, wenn man daran denkt, welche Auswirkungen Hypoglykämien haben können in the long run. Ein bisschen wollte ich das nur erweitern, was Sie gesagt haben. Es ist klar: Normalerweise ist das eine Einheit, aber hier haben wir vielleicht sogar eine Sondersituation, wenn wir das berücksichtigen würden, dass eben eine menschliche Interaktion vielleicht gar nicht erforderlich ist, um etwas Positives zu bewirken.

Ralph Ziegler: Ich möchte das auch sehr unterstützen. Wir würden das auch eher sehen als Unterstützung im aktiven Therapiemanagement. Es ist halt keine einzelstehende ... Sie sagen, die Messung als solche verändert den Verlauf des Diabetes oder der Therapie nicht, sondern nur die Aktion, die daraus geht. Aber gerade auch mit der Möglichkeit der Abschaltung bei Hypoglykämien, das ist halt schon ein ganz riesiger Fortschritt. Und es gibt ja auch Studien

oder Daten, wann das System angesprungen ist und nicht in Zeiten, wo die Patienten eben nicht selber reagiert haben oder reagieren konnten und halt weitergeschlafen hätten und es dann nach aller Voraussicht zu einer schweren Hypoglykämie gekommen wäre. Insofern ist es nur noch eine Bestätigung von den Ausführungen von Frau Heyer.

Lutz Heinemann: Bei dem aktuellen amerikanischen Diabeteskongress in Chicago vor drei Wochen wurden von einer Dame aus Australien, Frau Ly, die Daten der Hypoglykämie-Studien, die dort mit dem LGS-System durchgeführt worden sind, präsentiert. Mit LGS sank die Anzahl von schweren Hypoglykämien auf null, während die in der Vergleichsgruppe noch ungefähr auf dem Niveau vorher blieben. Das vielleicht als ein Hinweis darauf, was diese Kombination, Herr Sauerland, mit allen Problemen eben auch bewirkt, was das eben aber auf der persönlichen Erlebensebene bringt, die in Studien nicht immer einfach darzustellen ist. Aber ich denke, das ist ein bisschen das, was uns auch antreibt, hier zu sagen: Wir sehen Ihr Dilemma. Sie sehen aber hoffentlich auch das, wo wir sagen, die Weiterentwicklung ist da. Ich persönlich – wir kommen ja aus einer Schule – Prof. Berger, wo ich lange Jahre war –, wo es immer so war, dass das, was wir zwischen den Ohren haben, auch für die Patienten nach wie vor das wichtigste sein sollte, und dass die technische Heilung, für die ich andererseits sehr arbeite, hoffentlich nicht dazu führt, dass die Menschen ihr Gehirn an der Stelle abschalten. Das kann nicht das Ziel sein.

Trotzdem wird es für viele Patienten sehr hilfreich sein, wenn solche Systeme erst einmal verfügbar sind, gerade nachts, wenn nicht nur der Patient selber, sondern auch die Betroffenen davon einen ernsthaften Benefit haben können. Der Grund, warum ich das hier vielleicht unwissenschaftlich, vielleicht auch nicht genau zum Thema sage, ist, dass solche Aspekte, die auch in klinischen Studien häufig nicht adäquat abgefragt werden, werden können aus Platzgründen oder sonst wie, die aber zum Beispiel – ich gucke jetzt Frau von Sengbusch an – in dem Alltag dieser Menschen einen Wahnsinnsstellenwert haben.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe im Moment den Eindruck, dass wir zwei Dinge miteinander vermengen. Ich würde gerne versuchen, die zu trennen. Das eine ist, in der Frage, die ursprünglich gestellt worden ist und auf die Frau Heyer geantwortet hat, kann ich überhaupt keinen Dissens feststellen zwischen Ihnen und uns. Sie sagen – ich kann das sehr gut nachvollziehen –, dass für Sie der Wert eines diagnostischen Verfahrens, CGM, darin liegt, dass es Ihnen gesundheitlich gut tut, Ihre Hypoglykämien reduziert. Das ist nicht das diagnostische Verfahren selber, sondern das, was mit den Informationen dann gemacht werden kann, was Sie machen können oder was irgendein Automat damit machen kann. Das ist genau unsere Grundphilosophie, dass wir sagen: Ein diagnostisches Verfahren an sich ist völlig uninteressant, solange daraus nicht für den Patienten gesundheitlich vorteilhafte Konsequenzen erwachsen. – So gucken wir die Studien an und gucken, ob das, was einzelne erleben, woran ich auch nicht zweifle, möglichst mehrere erleben und die das sozusagen bestätigen können. Das ist unsere Philosophie. Insofern habe ich den Eindruck, dass das, was Sie beschreiben, und das, was Ihr Interesse ist, und das, was Ihr wahrgenommener Vorteil ist, genau dem entspricht, was wir in unserer Zielsetzung anstreben.

Der zweite Punkt: Ich habe die letzten Äußerungen gerade zur Hypoglykämievermeidung so verstanden und könnte sie beinahe so verstehen, dass wir uns eigentlich lieber nur die automatisierten Systeme angucken sollten und die nur CGM-Systeme, weil sie bestimmte Dinge gar nicht mehr schaffen, die man heute schaffen kann, gar nicht mehr so spannend sind. Ich will jetzt nicht zurück auf die alte Diskussion. Das, was Frau Heyer beschrieben hat und was unsere Philosophie ist, gilt natürlich völlig unabhängig davon, ob ein diagnostisches System mit einer Pumpe gekoppelt in einem Gerät drin ist oder ob es zwei verschiedene Personen sogar betrifft, die das machen, sondern das ist generell die Verknüpfung zwischen Diagnostik und Therapie. Ich vermute mal, dass diese Interpretation, die ich gerade geliefert habe, dass Sie sich primär für die Kombination interessieren, so richtig dann doch nicht ist.

Ralph Ziegler: Das ist sicherlich so. Das gilt natürlich nicht nur für die Kombination. Die Werte und Informationen, die der Patient oder auch das Behandlungsteam durch die kontinuierliche Blutzuckermessung bekommen, kann natürlich eine Grundlage für die Therapieentscheidung sein, sowohl durch den Patienten quasi tagtäglich oder stündlich oder minütlich, indem er halt draufschreibt, wie seine Werte sind oder wie sie sich vor allem entwickeln – das wurde ja vorhin gesagt, dass der Trend das wichtige ist –, aber halt auch grundsätzliche Therapieentscheidungen durch das Team oder gemeinsam mit dem Patienten und dem Team, sodass das natürlich auch schon ein riesiger Vorteil ist.

Und man muss ja sagen: Auch die Verfügbarkeit, das ist ja nur einfach mal der Stand, von den abschaltbaren Insulinpumpen ist ja de facto noch gar nicht so gegeben, weil sie ja nicht verordnungsfähig sind. Insofern, wenn überhaupt, wird das ja für kurze Zeit gemacht oder auch mit der kontinuierlichen Blutzuckermessung. Aber wir sehen selbst dann, wenn wir es nur für kurze Zeit in Ausnahmesituationen nutzen, bereits einen großen Nutzen in den therapeutischen Entscheidungen, die wir zusammen mit dem Patienten dann halt fällen können, weil wir Daten haben, die wir bisher einfach nicht haben, zum Beispiel jetzt geht es um die nächtlichen Daten. Bei uns geht es bei den Kindern auch um die Daten während der Schule, während des Kindergartens. Wir haben einfach mehr Informationen und können dadurch bessere Therapieentscheidungen treffen. Das wird auch im täglichen Ablauf immer so geschehen. Das sind zwar alles mehr dann persönliche Erfahrungen – das ist halt manchmal schwierig, in Studien festzustellen –, aber die Studien, die es gibt, wo es halt um die Häufigkeit der Hypoglykämien geht, die liegen ja vor, und die gibt es ja.

Simone von Sengbusch: Ich möchte in diesem Zusammenhang auf die Battelino-Studie, die SWITCH-Studie hinweisen, die gerade für die Kinderdiabetologie besonders wichtig ist, eine RCT-Studie, wo Pumpentherapie mit Pumpentherapie und kombiniertem CGM ohne SuP miteinander verglichen worden ist. Da hat man geschaut, weshalb eigentlich im Arm, der den Sensor getragen hat, die Kinder vom HbA1c her besser gewesen sind. Ich finde es ganz wichtig – das passt zu TOP 3 –, dass man gesehen hat, dass die Kinder, die temporäre Basalrate, Bolusfunktionen und auch das automatische Abstellen der Pumpe viel mehr genutzt haben. Das heißt, sie können diese Daten natürlich an der Pumpe am allerbesten direkt in eine Therapie umsetzen. Insulin, was Sie einmal gespritzt haben, ist drin im Körper. Die Pumpe

kann man beeinflussen in dem, was sie in dem Augenblick an Insulin abgibt. Es gibt also Studien, die sich mit dem Effekt, was der Patient eigentlich macht mit diesen Daten, auseinandersetzen. Gerade bei der Pumpentherapie kann man das gut analysieren.

Rudolf Messer: Eigentlich würde ich das gerne so betrachtet sehen, dass man kontinuierliche Messungen per se betrachtet und dann entscheidet in Kombination mit ICT oder in Kombination mit Pumpe. Dann ist man frei in der Entscheidung. Und nach der Kombination mit der Insulinpumpe dann auch die LGS. Man hat ja nicht nur Kinder, sondern auch Erwachsene, auch Erwachsene, die etwas älter sind und die durchaus alleine von der kontinuierlichen Messung von der rtCGM irgendwann profitieren können.

Sabine Westermann: Ich habe eine reine Verständnisfrage. Sie wollen das jetzt als eine diagnostische Untersuchungsmethode untersuchen?

Stefan Sauerland: Es ist eine diagnostische Methode. Deswegen wird es natürlich als solche untersucht. Das heißt aber nicht, dass wir uns Testgütestudien anschauen, wie Herr Richter auch ansprach, sondern es geht darum, den Nutzen in randomisiert-kontrollierten Studien nachzuweisen.

Vielleicht noch ein Kommentar zu Frau von Sengbusch: Je nachdem, welche Patientengruppe man vor sich hat oder die älteren Patienten, die gerade genannt wurden, dass da natürlich in der Kombination der Therapie auch die Schulungsmaßnahmen entscheidend sind. Denn das Umgehen mit dem Gerät, das Reagieren, das Adaptieren der Therapie ist natürlich dann in dieser Kopplung zwischen Diagnostik und Therapie das entscheidende Brückenglied. Das werden wir uns anschauen, inwieweit dort eine Modifikation des Effektes vielleicht denkbar ist.

Ralph Ziegler: Dazu können wir nur sagen, dass ja auch Schulungsprogramme entwickelt werden, auch systemübergreifend entwickelt werden, da wir ganz eindeutig sehen, dass das eine große Notwendigkeit ist. Und es gibt ja auch Studien, in denen eine sogenannte run-in-phase vorgeschaltet wird, um halt sowohl Patienten als auch Teams dann überhaupt darin zu schulen, wie man damit umgeht, um halt dann die entsprechenden Informationen zu verarbeiten und umzusetzen. Also das können wir nur unterstützen, dass natürlich eine Schulung da mit notwendig ist.

Lutz Heinemann: Ich möchte auf den Schulungsaspekt unter einem anderen Blickwinkel zurückkommen. Das wäre es vielleicht auch wert, teilweise bei den Herstellern noch mal nachzufragen. Manchmal hat man den Eindruck, dass in älteren Studien vielleicht auch aus Platzgründen dieses Thema „Schulung“ eher wenig Raum findet. Und ich habe den Eindruck, dass vielleicht auch die Hersteller und Studiendurchführer da im Laufe der Zeit eine Lernkurve durchlaufen haben und dass die Bedeutung der Schulung, damit der Patient die Information erst mal in eine therapeutische Intervention adäquat umsetzt, erst im Laufe der

Zeit bei den Menschen angekommen ist. Das wurde zu Anfang vielleicht ein bisschen ignoriert. Und das ist, glaube ich, ein wichtiger Faktor bei der Bewertung der Studienarme.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe jetzt den Eindruck, dass wir uns jedenfalls alle ziemlich einig zu sein scheinen, dass der Nutzen – und den müssen wir bewerten – einer diagnostischen Methode nur in Verbindung mit den therapeutischen Konsequenzen bewertet werden kann. Ich halte das deshalb noch mal fest, weil in anderen Erörterungen mussten wir eine Stunde darüber streiten, ob das so ist, und gehen mit einem Dissens auseinander, nicht was Diabetes angeht, bei ganz anderen Themen. Hier scheint es so zu sein, dass das selbstverständlich ist. Deswegen werden wir das auch genauso machen.

Gibt es zu diesem Thema noch Anmerkungen?

Karsten Berndt: Ich möchte noch eine Anmerkung machen. Ich denke, die Diskussion hat sehr gut gezeigt, dass wir hier viele Komponenten der Intervention haben. Wenn man sich die Evidenzlage anguckt, was Sie ja tun werden, werden Sie natürlich sehen – das haben wir ja ausgiebig diskutiert –, was die Anteile der jeweiligen Komponente des Effekts sind. Wenn wir jetzt Schulungen hinzunehmen: Schulungen werden wahrscheinlich auch nicht so standardisiert sein. Wir haben natürlich auch ein Interesse daran, besser zu verstehen, wie Sie das dann am Ende bewerten werden, damit wir zukünftig bessere Studien so designen können, dass das akzeptiert wird. Aber die Komplexität ist einfach hier ein wesentlicher Faktor.

Moderator Jürgen Windeler: Das ist ohne Zweifel richtig, wobei ich natürlich zurückgeben muss – ich kenne jetzt die Studien überhaupt nicht –, dass natürlich komplexe Studien eine schlechte Grundlage dafür sind, den Stellenwert eines bestimmten Devices herausarbeiten zu wollen. Falls wir da Schwierigkeiten bekommen sollten, bitte ich, das den Studien und nicht uns zuzuschieben.

Bernd Richter: Ich möchte gleich daran anschließen. Sie haben ja das Wort „komplexe Intervention“ genannt. Das ist ja im wahrsten Sinne des Wortes eine komplexe Intervention, wenn jetzt noch notgedrungener Maßen Schulungsmaßnahmen, und zwar jetzt nicht nur für Pumpe und Gerät, sondern für Diabetes generell, speziell Typ-1-Diabetes, reinkommen. Hilfreich für neuere Studien, wenn nicht schon gemacht, aber da ist mir nicht bewusst, dass es so gelaufen ist, wäre, ein Logic model oder ein Conceptual Framework zu schaffen für diese gesamt-komplexe Intervention, damit man sich so der einzelnen Einheiten und deren Bedeutung und Interaktionen bewusster wird und vielleicht damit auch noch schärfer untersuchen kann, speziell wenn man jetzt das Gerät als solches untersuchen will, welchen Einfluss dieses in diesem Gesamtmodell überhaupt haben kann.

Rudolf Messer: Ich habe eine Verständnisfrage: In der Praxis sehen wir ja das CGM als diagnostische Methode, zum Beispiel auch in diabetologischen Schwerpunktzentren, dass eine Messung über eine Woche oder zwei Wochen vorgenommen wird. Man hat damit mehr

Daten, als man jemals gehabt hat, und mehr Informationen über den Stoffwechsel, als es bisher der Fall war, und kann entsprechend dann auch seine Therapie adaptieren.

Auf der anderen Seite haben wir dann auch den diagnostischen Ansatz, dass der Patient das System kontinuierlich bei sich führt und hier natürlich den optimalen Nutzen auch mithilfe der Alarme, zum Beispiel der Hypoglykämie-Alarme und Hyperglykämie-Alarme, mit sich tragen kann und auch die Ergebnisse mit dem Zentrum, mit seinem behandelnden Arzt diskutieren kann. Wie ist das von Ihnen auseinanderzudividieren?

Stefan Sauerland: Primär machen wir dort keine Einschränkungen. Es geht uns darum, die CGM zu bewerten in jeglicher Variante, in der sie eingesetzt wird. Das kann eine Variante sein, wo das Gerät nur für einen kurzen Zeitraum am Patienten ist. Das kann eine Variante sein, wo das Gerät im Prinzip kontinuierlich am Patienten ist. Es kann auch eine Variante sein, wo das Gerät intermittierend eingesetzt wird. Das einzige, was wir voraussetzen, ist eine Mindestdauer der Studien. Da – das muss man sagen – werden sich, gerade wenn Sie jetzt diese Kurzzeitanwendung der CGM ansprechen, vermutlich dann die meisten Studien in diesem Bereich schwertun.

Ralph Ziegler: Noch einmal zu der Komplexität des ganzen Ablaufes oder der ganzen Materie: Auch wenn man da ein Studiendesign und Framework und Sonstiges quasi darüberstülpt, um das möglichst vergleichbar zu machen, ist es halt immer so, es sind noch die Patienten. Und die Patienten sind halt – ich zitiere Frau Langner aus Hannover – handelnde Subjekte mit der ständigen Interaktion mit ihren Blutglukosewerten oder anderen Glukosewerten. Die können wir halt nur zum Teil beeinflussen. Das wird halt das ganz große Problem in allen dieser Studien sein. Wie man das misst, ob man das über Akzeptanz der Tragedauer oder sonst etwas macht, das ist halt ganz schwierig. Aber im Endeffekt können wir die natürlich nicht beeinflussen, ganz egal welches Studiendesign wir dort wählen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, so viel zum diagnostisch-therapeutischen Komplex.

Wir verlassen TOP 3 und kommen zum

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Gibt es von Ihrer Seite Wortmeldungen?

Simone von Sengbusch: Als Kinderdiabetologin mache ich mir Sorgen, inwieweit die besondere Situation von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in diesem Bewertungsprozess Platz findet. Man muss sich ja vorstellen: Niemals wächst das Gehirn so schnell wie beim ungeborenen Kind bis zum vierten Lebensjahr. Niemals werden so viele Verknüpfungen im Gehirn, so viele Synapsen und Axone gebildet bis ungefähr zum zehnten Lebensjahr. Und wir wissen heute, dass – es gibt zunehmend Evidenz – Phasen sehr hoher wie sehr niedriger Werte sich sowohl funktionell als auch morphologisch negativ auf die Gehirnentwicklung auswirken. Ich mache mir Sorgen, dass die Studienqualität, die ja von

Ihnen sehr hoch gewünscht und gewählt wird, bei dieser kleinen Patientengruppe so ist, dass die Studien nicht aufgenommen werden, weil der Evidenzgrad nicht hoch genug ist. Herr Ziegler und ich vertreten eine kleine Patientengruppe, die die längste Lebensdauer mit Typ-1-Diabetes hat. Wir vertreten eine Patientengruppe, die ein so hohes Morbiditätsrisiko hat, was Typ-1-Diabetes und seine Folgeschäden angeht, dass wir sagen, die Auswahl der Studien, dass mindestens sechs Monate pro Arm dabei sein müssen. Kleine Kinder einzuschließen in eine Studie, die zweimal sechs Monate dauert, die Kinder werden größer, die Kinder haben Infekte, es wird eine lange Tragedauer von Ihnen gefordert, das ist sehr schwierig. Es ist einfach eine ganz besonders vulnerable Patientengruppe mit einem vulnerablen Gehirn. Wir machen uns ein bisschen Sorgen, ob in diesem sehr strukturierten Prozess Kinder mit ihren besonderen Bedürfnissen da ganz adäquat abgebildet werden. Das ist wirklich eine Sorge, die ich hier zum Ausdruck bringen möchte.

Stefan Sauerland: Sie sprachen als letztes die lange Tragedauer an. Ich hatte ja gerade vorher gesagt, dass wir uns in diesem Punkt sehr liberal jeglicher Studie widmen, die eine wie auch immer geartete CGM untersucht hat. Die Studiendauer ist das entscheidende. Wenn Sie jetzt als erstes die Entwicklungsstörung von Kindern, körperliche, psychosoziale Entwicklungsstörung, ansprechen, das haben wir ja im Berichtsplan vorgesehen, diese Endpunkte anzugucken. Da, denke ich, werden Sie mir zustimmen, dass man derlei Zielkriterien erst nach einer durchaus längeren Zeit – das wird vielleicht sogar im Bereich von Jahren liegen – richtig beurteilen kann. Daher sehe ich da primär kein Problem.

Simone von Sengbusch: Psychosoziale Entwicklungsstörungen, körperliche Entwicklungsstörungen wird man auch nach sechs Monaten nicht entdecken können. Die Endpunkte, die auch für Kinder und Jugendliche relevant sind, ist die Veränderung des HbA1c-Werts und die Anzahl von Hypoglykämien, die Dauer der Hypoglykämien und die Anzahl der schweren Hypoglykämien. Diese Veränderungen, von denen ich spreche, das sind sehr kleine Studien. Ich glaube nicht, dass die in diesem Prozess eine entscheidende Rolle spielen. Ich wollte nur zum Ausdruck bringen, dass wir es hier mit einer besonders vulnerablen Patientengruppe zu tun haben, die, finde ich, eine ganz besondere Beachtung verdient.

Moderator Jürgen Windeler: Ich bin versucht, zu sagen, auch ganz besondere Beachtung, was den Nutzen und den denkbaren Schaden von neuen Interventionen angeht. Da sind wir uns einig?

Ralph Ziegler: Da sind wir uns einig.

Sabine Westermann: Ich wollte auch noch mal kurz meine Bedenken formulieren, dass für die Studien gerade vieler Aspekte wie die CGM sinnvoll ist, den Lebensalltag von Diabetikern, sei es kleine Kinder, aber es gibt natürlich auch Erwachsene, die aufgrund der Hypoglykämien – Frau Heyer hat es schön geschildert – erheblich in ihrer Lebensführung beeinträchtigt sind, und dass wir momentan das Problem haben, ich krieg vielleicht auf der

einen Seite einen Schwerbehindertenausweis, aber der Behinderungsausgleich durch CGM ist nicht möglich, dass man hier vielleicht den Hintergrund auch ein bisschen im Hinterkopf haben sollte, dass es halt diese Probleme auch gibt, jetzt nur die reine Studienbetrachtungsweise hier vornehmen sollte.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe viel Verständnis für die Sorgen, die Sie formulieren. Ich habe Verständnis für Ihre Aspekte. Ich habe Verständnis dafür, dass man sich Sorgen um das Ergebnis macht. Ich muss aber zurückgeben, dass diese Sorgen dann geäußert werden, wenn die Studien angeguckt werden sollen, wo ja jeder weiß, dass diese Studien bestimmte Informationen nicht enthalten. Also wenn einen die Informationen so ausgesprochen interessieren, ist ja eigentlich der adäquate Adressat für die Sorgen und die Kritik, die ich inhaltlich teile, die durchgeführten Studien und nicht die Bewertung des IQWiG. Sie adressieren diese Sorgen ganz bestimmt auch an vielen anderen Stellen. Wir teilen diese Sorgen, was die Patientengruppen angeht. Nur ich bitte um Nachsicht, dass wir die Studien angucken müssen, die da sind. Ich glaube, dass Sie darauf setzen können, darauf vertrauen können, dass wir mit diesen Studien sorgsam und sorgenvoll umgehen werden. Aber wir können aus den Studien auch nicht mehr herausholen, als da drin ist.

Lutz Heinemann: Vielen Dank, Herr Windeler. Ich stimme Ihnen da völlig zu und kann Ihnen nur sagen, dass wir auch in den entsprechenden akademischen Gremien versucht haben und versuchen, eigene Studien aufzusetzen bzw. teilweise, je nachdem, wenn man in der entsprechenden Advisory Board auch bei den Firmen darauf Einfluss zu nehmen, weil einem bestimmte Aspekte aus klinischer Sicht heraus manchmal fehlen würden in den Studien. Wir sind auch da meiner Einschätzung nach in einem gewissen Dilemma, dass die Finanzierung von solchen Studien, die man unter mehr klinischen Gesichtspunkten, auch praktischen Gesichtspunkten machen würde, in der Realität ein gewisses Problem ist, weil es sich leider die entsprechenden Geldgeber leicht machen und sagen: Dann geht zur Industrie und lasst euch die finanzieren. – Und die sagen: Müssen wir nicht, machen wir nicht. – Da gibt es also ein inhaltliches Vakuum, was wir sehr gerne füllen würden.

Ralph Ziegler: Ich würde noch einmal zu den Kindern und Studien kommen. Vielleicht ist das nicht ganz klargeworden, zumindest schließe ich das aus der Antwort von Herrn Sauerland, dass es halt bei den Kinderstudien häufig nicht möglich ist, langfristige Studien, sechs Monate oder länger, zu machen. Das hat ja Frau von Sengbusch kurz gesagt. Es gibt häufig Studien, die Kinder mit beinhalten, die halt kürzer sind als sechs Monate aufgrund des Klientels von Kindern. Dass wir da doch bitten würden, dass man sich das noch einmal unter dem Aspekt mit anschaut, ob man nicht von Ihren publizierten und dargelegten Kriterien auch zum Teil abweicht oder sich die zumindest mit anschaut, weil es halt einfach von der Art der Studien und der Art des Studienkollektivs schwierig ist, längerfristige Studien zu machen. Das ist bei Kindern, gerade bei kleinen Kindern ein sehr großes, auch praktisches Problem, was nicht unbedingt an den Untersuchern liegt, sondern die Anforderungen an die Kinder und die Familien sind wirklich extremst hoch, und es ist nicht möglich, längerfristige Studien durchzuziehen.

Lutz Heinemann: Etwas humorvoll klingend, aber in die gleiche Richtung gehend: Das gilt für Studien mit Schwangeren dementsprechend natürlich auch.

Moderator Jürgen Windeler: Danke für den Hinweis.

Jörg Weißmann: Ich möchte den Bogen noch weiter spannen. In den klinischen Efficacy-Studien werden ja häufig schwere Hypoglykämien und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen als Ausschlusskriterien genannt. Der Baseline-HbA1c ist ja häufig deswegen dementsprechend hoch. Und Hypoglykämien treten erfreulicherweise ja doch selten auf, sind seltene Ereignisse, die aber nichtsdestotrotz einen hohen Einfluss auf die Qualität der klinischen Therapie haben. Wenn wir jetzt die uns verfügbaren Meta-Analysen anschauen, also von Yeh oder auch von Langendam, zeigt sich ja genau dieses Bild, dass in diesen analysierten Studien die Evidenzlage nicht breit genug ist, um eine klare Aussage treffen zu können. Wäre es da nicht ein pragmatischer Ansatz, auch Studien observationalen Designs hierfür zu Rate zu ziehen, um diese Fragestellung der Hypoglykämie noch einmal eindeutiger beleuchten zu können?

Ulrike Paschen: Dazu habe ich eine Rückfrage: Wäre es nicht besser, RCTs zu der interessanten Patientengruppe durchzuführen? Wäre das nicht der geeignetere Ansatz, denn dann hätte man eine qualitativ hochwertige Studie zu genau der Fragestellung?

Jörg Weißmann: Sie haben natürlich einen wichtigen Punkt angesprochen. Diese Fragestellung bedarf einer hohen Patientenanzahl, um die seltenen Ereignisse in ausreichender Anzahl verfolgen zu können über die Zeit, um die Studie ausreichend powern zu können. Im Rahmen der Evaluation eines Medical Devices entstehen ja doch teilweise prohibitive Kosten. Ich bitte, das zu berücksichtigen.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn ich die Erörterung Revue passieren lasse – irgendwann kann man sie ja nachlesen –, ist die Zielsetzung dieses Medical Devices, nämlich die Verhinderung von Hypoglykämien, eine der ganz zentralen. Ich neige, beinahe zu sagen, die zentrale. Dazu keine aussagefähigen Daten zu haben, ist natürlich ein Unding. An der Stelle zu sagen, ich habe keine aussagefähigen Daten, könntet ihr bitte die zweitaussagefähigsten Daten nehmen ... Man kann die Studien auch anders machen, man muss sie nicht riesengroß machen. Man kann ja auch Patienten mit höherem Hypoglykämierisiko in diese Studien einschließen. Ich finde die Situationsbeschreibung, einen Claim zu haben und hier allgemein festzustellen, für diesen Claim gibt es keine aussagefähige Daten, ist schon an sich eigentlich von einem gewissen Interesse.

Karsten Berndt: Ich möchte dazu konkret einbringen, dass die amerikanische Behörde AHRQ gerade zu dem Thema einen Bericht veröffentlicht hat und exakt eigentlich im Wortlaut dem Herrn Weißmann zustimmt, dass einfach die Kosten für diese langfristigen Outcomes prohibitiv hoch sind und von daher aus Sicht von AHRQ eine Option sind und

sehen es also ganz konkret als eine wichtige Basis, um die Evidenzbasis weiter ausbauen zu können.

Ulrike Paschen: Darauf möchte ich antworten, dass es in diesem Bericht um die Folgekomplikationen des Diabetes geht. Ich denke, wir sind uns alle einig, dass es bei den Hypoglykämien eben nicht um einen Endpunkt geht, der erst in Jahren zu diagnostizieren ist, festzustellen ist. Insofern kann ich das Argument nicht nachvollziehen. Gleichzeitig ist Ihnen sicherlich auch bekannt, dass aktuell eine Studie genau zu dieser interessanten Patientengruppe läuft. Ich hoffe sehr, dass in Kürze mit Daten zu rechnen ist. Dieses Beispiel allein zeigt ja, dass RCTs dazu möglich sind.

Jörg Weißmann: Ich möchte noch mal in dieser Runde klarstellen: Das bedeutet nicht, dass solche Studien nicht durchführbar sind und dass diese Indikation letztendlich nicht durch Evidenz gedeckt ist, sondern zum jetzigen Zeitpunkt bitte ich um die Berücksichtigung aller möglichen Evidenz.

Wolfgang Frisch: Auch wenn es vielleicht rhetorisch klingt: Ich habe eben den Eindruck gehabt, als ob es keine Studien gibt. Sie haben dem schon widersprochen. Ich möchte ganz klar feststellen: Wir haben mit unserer Stellungnahme eine Liste von Studien zur Verfügung gestellt, die randomisiert-kontrolliert durchgeführt wurden, die indikationsspezifisch und patientenpopulationsbezogen durchgeführt wurden, die von sechs bis zwölf Monaten durchgeführt wurden, also innerhalb des üblichen Ranges Ihrer Kriterien sind. Zugegebenermaßen ist auch eine dabei, die drei Monate durchgeführt wurde. Hier ist – so verstehe ich die Intervention der Ärzte – eben auch die nicht per se aufgrund der drei Monate auszuschließen, sondern man muss gucken, was die denn sagen, welche Ergebnisse die haben, um danach dann festzustellen, ob es, obwohl sie nur die drei Monate haben, vielleicht trotzdem sinnvoll ist, sie im Sinne der Entscheidung, ist CGM nützlich oder nicht, hat es einen Nutzen oder einen Schaden, Herr Prof. Windeler, wie Sie es ausgedrückt haben, mit einzuschließen.

Ansgar Resch: Herr Prof. Windeler, Sie sagten gerade, Sie sehen die Hypoglykämien als ein zentrales Kriterium, einen zentralen Endpunkt bei der Betrachtung des Nutzens von CGM. Darf ich Ihre Ausführungen so interpretieren, dass Sie damit Hypoglykämien als unabhängigen Endpunkt, unabhängig von HbA1c sehen?

Moderator Jürgen Windeler: Ich versuche eine Antwort zu geben: Ich habe nicht gesagt, dass ich das sehe. Ich fühle mich gar nicht kompetent, das zu sehen. Ich habe gesagt, in dieser Erörterung – ich lese das gerne nach, wenn ich das Protokoll habe – war fast durchgehend von Hypoglykämien die Rede und von der Verhinderung von Hypoglykämien, auch in dem zusammengesetzten System. Insofern habe ich diese Erörterung so wahrgenommen, dass die Verhinderung von Hypoglykämien – Frau Heyer hat sich dazu geäußert – ein ganz zentraler Endpunkt dieser Systeme ist.

Lutz Heinemann: Ich denke, ein bisschen, was wir heute unter verschiedenen Aspekten diskutiert haben: Ein Vorteil der modernen, wobei ich den Ausdruck nicht mag, oder der aktuellen Gerätegeneration ist ja, dass wir mit denen jetzt erst, glaube ich, Hypoglykämien zuverlässig erkennen können unter Berücksichtigung aller Lebensbedingungen. Wenn man jetzt eine wirkliche Studie hat – die Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie der DDG hat Konzepte und versucht, so etwas zu machen –, dann könnte man wiederum als Klassenstudie versuchen, da mal Evidenz herbeizuführen mit eben nicht einem bestimmten Gerät, sondern mit Geräten, um zu zeigen, dass CGM an dem Aspekt etwas bringt. Daran wären wir sehr interessiert.

Moderator Jürgen Windeler: Wir sind bei Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“. Was gibt es Weiteres?

Wolfgang Frisch: Ich habe zum Prozess eine Frage. In der Veröffentlichung bis Mai, in der Zeitleiste, war der abschließende Report für das erste Quartal 2014, also mit Meldung an den G-BA, vorgesehen. Das hat sich dann geändert. Gibt es da eine Begründung, warum sich das ein halbes Jahr nach hinten verschoben hat, die Sie kommunizieren können?

Stefan Sauerland: Unter anderem diese Erörterung könnte als Begründung verstanden werden. Es ist tatsächlich eine relativ umfangreiche Datenlage, die wir haben. Und auch der Vorgang, dass wir Sie als Hersteller darum bitten, uns die Abschlussberichte Ihrer Studien zu geben, dass wir auch versuchen, von anderen Studienautoren Abschlussberichte zu erhalten, ist ein Aufwand, den wir normalerweise in diesen nichtmedikamentösen Verfahren nicht haben. Wir haben im Arzneimittelressort derlei Dinge häufiger, aber mit der Medizinprodukteindustrie zusammen ist das eher ein Novum. Auch wenn jetzt das alles sehr gut klappt – dafür danke ich Ihnen –, ist das dennoch ein Mehraufwand, der seine Zeit kostet, weil wir natürlich dann auch ein Mehr an Informationen auswerten müssen. Wir haben nicht nur ein Papier von sechs Seiten, was in einer Zeitschrift veröffentlicht wurde, sondern wir haben dann eben einen Abschlussbericht von ein paar hundert Seiten. Das ist schon ein Unterschied.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Wortmeldungen unter dem Punkt „Verschiedenes“?

Karsten Berndt: Ich möchte noch mal Bezug nehmen auf Frau Heyer. Sie hatten vorhin am Rande erwähnt, dass die Blutzuckerselbstmessung in einem vorherigen Verfahren des IQWiG keine relevanten Ergebnisse erbracht hatte. Da möchte ich ergänzen, dass diese Bewertung des IQWiG in Bezug auf ein Kriterium bezogen war, seine Relevanzgrenze auf den HbA1c durchgeführt wurde mit Rückbezug auf eine Guidance der FDA, in der ausdrücklich steht, dass diese Guidance – das ist eine 0,3- bis 0,4-Grenze – nicht für diagnostische Maßnahmen gilt. Da würde ich gerne anregen, dass das im Rahmen des Verfahrens berücksichtigt wird. Inwiefern – da würde ich die weitere Anschlussfrage stellen –, ob Sie in irgendeiner Form klinische Relevanzgrenzen für dieses Verfahren vorsehen oder andenken.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte eine Rückfrage stellen. Wir haben ja vorhin diskutiert, dass wir nicht ein diagnostisches Verfahren bewerten, sondern dass das diagnostische Verfahren – so war ja Konsens; das habe ich jedenfalls so festgestellt – nur im Zusammenhang mit den therapeutischen Konsequenzen Sinn macht. Bezieht sich Ihre Relativierung, die Sie gerade zitiert haben, auch darauf, dass für therapeutische Konsequenzen aus diagnostischen Verfahren die HbA1c-Zielkriterien auch nicht gelten, oder wie soll ich das verstehen?

Karsten Berndt: Das war bezogen auf die FDA-Guidance, wo die FDA sagt, dieses Kriterium, was sie aufgestellt hatten, gilt nicht für diagnostische Verfahren. Das bezieht sich jetzt nicht auf den Endpunkt HbA1c generell.

Moderator Jürgen Windeler: Okay.

Stefan Sauerland: Die Relevanz des Parameters HbA1c, der jetzt erst einmal unabhängig davon ist, über welchen Mechanismus diese Veränderung erzielt wurde, ob das jetzt eine diagnostische oder therapeutische Intervention war, die dort am Anfang der Beeinflussung stand, da hilft dann auch diese Spitzfindigkeit Diagnose- und Therapieverfahren nicht weiter.

Das andere, das auch schon angesprochen wurde, ist, dass wir ja eine gemeinsame Bewertung von Hypoglykämien und HbA1c machen wollen, um eben diesem Wechselspiel, zu hoch, zu niedrig, ein adäquates Gewicht geben zu können. Das ist sicherlich etwas, was eine Rolle spielen wird neben der Relevanzbewertung einer HbA1c-Veränderung.

Simone von Sengbusch: Dazu habe ich eine Frage. Wenn der HbA1c in Studien signifikant sinkt und die Rate der Hypoglykämien gleich bleibt, wäre das ein Erfolg, oder wird ein Erfolg nur dann gesehen, wenn der HbA1c sinkt und auch die Rate von Hypoglykämien sinkt, also A und B gemeinsam?

Stefan Sauerland: Das erstere ist richtig. Wenn sich eine relevante HbA1c-Verbesserung ergibt bei gleichzeitiger Nichtveränderung der Hypoglykämierate, ist das ein wesentlicher Punkt in Richtung eines Nutzens. Wenn Sie jetzt dagegen aber ein Verhältnis haben, wo Sie eine Absenkung des HbA1c nur durch eine Erhöhung der Hypoglykämierate erreichen können, dann ist das natürlich etwas, wo man ein zweischneidiges Schwert vor sich hat.

Simone von Sengbusch: Das heißt auch, wenn die Rate der Hypoglykämien und die Zeit der schweren Hypoglykämien sinken und der HbA1c gleich bleibt, wäre das auch, wenn ich Sie richtig verstehe – das ist das Umgekehrte – ein Hinweis auf einen Nutzen? Und sonst stimme ich Ihnen natürlich zu, was Sie gesagt haben.

Ulrike Paschen: Das hängt ganz stark von der Definition Hypoglykämie ab. Darauf möchte ich hinweisen.

Simone von Sengbusch: Da haben Sie recht.

Moderator Jürgen Windeler: Aber Sie haben ja „schwere Hypoglykämie“ gesagt.

Simone von Sengbusch: Schwere Hypoglykämie oder auch die Zeit, die in Hypoglykämie verbracht wird, gerade bei nächtlichen Hypoglykämien.

Bernd Richter: Es wird wichtig sein, zu betrachten, sich nicht einfach nur Raten anzugucken, sondern wenn man das Verhältnis dieser beiden Parameter berücksichtigt, dann muss man sich natürlich den Zeitverlauf angucken. Also wenn ich repeated measurements habe, ich habe eins, zwei, drei, vier, fünf, sechs Monate, dann gibt es durchaus eventuell gegensätzliche Verhaltensweisen in den verschiedenen Monaten. Man muss sich also das gesamte Bild anschauen, nicht einfach nur zwei Raten miteinander vergleichen.

Lutz Heinemann: Ich möchte in dem Zusammenhang einfach nur auf die Optionen hinweisen, die uns CGM jetzt bietet, also ein deutliches Mehr an Informationen, wie lange ist der Blutzucker in welchem Bereich, wie lange ist er im euglykämischen Bereich. Wir haben mehr Zahlen, Informationen. Hypo ist ja nur ein Schlagwort. Wir haben hier andere Möglichkeiten, Daten dazupacken.

Stefan Sauerland: Wobei man die Patientenrelevanz dieses Mehr an Daten im Großteil sehr kritisch sehen muss.

Ralph Ziegler: Ich glaube, da war eher der Einwand von Herrn Heinemann so, dass man mehr Daten hat, um zu beurteilen, hypoglykäm oder nicht hypoglykäm zum Beispiel oder mit hohen Blutzuckerlevels oder Gewebezucker oder nicht, was nicht unbedingt immer gleich heißt, dass die Patienten darauf reagieren, denn eine Area under the curve kann natürlich kein Patient mal eben ausrechnen.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das scheint mir jetzt nicht der Fall zu sein. Dann bedanke ich mich sehr, dass Sie da waren, dass Sie zu der wissenschaftlichen Erörterung gekommen sind, dass Sie uns geholfen haben, einige Punkte noch mal zu bedenken, einige Punkte besser zu verstehen, einige Punkte so zu lassen, wie wir sie formuliert haben, einige Dinge auch zu ändern. Ich bedanke mich sehr für Ihre Beiträge und wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A 1.1 Abbott GmbH & Co. KG.....	A 2
A 1.2 Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie (AGDT) der Deutschen Diabetes-Gesellschaft e. V. (DDG), DDG und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe e. V.....	A 17
A 1.3 Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) der Deutschen Diabetesgesellschaft e. V. (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED)	A 24
A 1.4 Deutscher Diabetiker Bund e. V. (DDB)	A 32
A 1.5 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)	A 37
A 1.6 Dexcom (Nintamed GmbH & Co. KG)	A 41
A 1.7 Medtronic GmbH	A 44
A 1.8 Roche Diagnostics Deutschland GmbH.....	A 53
A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen	A 68
A 2.1 Heyer, Astrid.....	A 68

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Abbott GmbH & Co. KG

Autoren:

Resch, Ansgar

STELLUNGNAHME ZUM IQWIG BERICHTSPLAN

Kontinuierliche Interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus (D12-01)

Wiesbaden, 23. Mai 2013

Abbott Diabetes Care
Dr. Ansgar Resch
General Manager, Abbott Diabetes Care
Abbott GmbH & Co. KG
65205 Wiesbaden
Deutschland

Wir möchten uns bei Ihnen bedanken, dass Sie uns Gelegenheit geben, den vorläufigen Berichtsplan für die „Kontinuierliche Interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus“ (D12-01) zu sichten und dazu Stellung zu nehmen. Nachfolgend unterbreiten wir einige Änderungsvorschläge zur Ausgestaltung des Berichtsplans unter Angabe der Gründe für die vorgeschlagenen Änderungen:

Abschnitt 1: Hintergrund

Langfristige Komplikationen beim Diabetes mellitus

AKTUELLER STAND: Die Autoren des Berichtsplans erkennen die Relevanz einer deutlichen Senkung des Blutzuckerspiegels nur für die Verringerung mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes an.

ÄNDERUNGSVORSCHLAG: Anerkennung des Zusammenhangs zwischen einer deutlichen Senkung des Blutzuckerspiegels und der Verringerung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-1- und mit Typ-2-Diabetes.

BEGRÜNDUNG: Es ist in der veröffentlichten Literatur gut belegt, dass Diabetes einen Risikofaktor für vorzeitige Invalidität und Tod im Zusammenhang mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes darstellt. Ray und Kollegen führten hierzu eine Meta-Analyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit insgesamt 33.040 Typ-2-Diabetikern durch, um die Auswirkungen einer intensiven glukose-senkenden Therapie auf die kardiovaskulären Ereignisse zu beurteilen. Die Analyse ergab, dass sich mit dem Abfall des HbA1c unter intensiver glukose-senkender Therapie die Inzidenz des nicht tödlichen Myokardinfarkts um 17% (OR: 0,83, 95% KI: 0,75 – 0,93) und die Fälle von koronarer Herzkrankheit um 15% (OR: 0,85, 95% KI: 0,77 – 0,93) signifikant senken ließen.[1] Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Mannucci und Kollegen in einer Meta-Analyse von fünf RCT zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen verbesserter Blutzuckereinstellung und Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.[2]

Tabelle 1: Zusammenfassung primärer RCTs zur Beurteilung der Auswirkungen einer intensiven Glukose-senkenden Therapie auf mikro- und makrovaskuläre Ereignisse.[1]

Studie	Patienten-population	Anzahl Patienten	Interventionen	Ort der Prüfung	Verlaufs-kontrolle (Jahre)	HbA1c (%)	Primärer Endpunkt
UKPDS[3]	Erwachsene Typ-2-Diabetiker	4.620	Intervention: Intensive Blutzucker-einstellung mit Sulphonyl-harnstoffen oder Insulin Kontrolle: Herkömmliche Behandlung	23 Zentren in England	10,1	Intervention: 7,0 (Median) Kontrolle: 7,9 (Median)	Summe der Diabetes-bezogenen klinischen Endpunkte, Diabetes-bezogene Todesfälle und Gesamtmortalität

PROactive [4-6]	Erwachsene Typ-2-Diabetiker	5.238	Intervention: Pioglitazon Kontrolle: Placebo	321 Zentren in 19 Ländern	2,9	Intervention: 7,0 (median) Control: 7,6 (median) P=<0.0001	Kombination von Gesamt mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, endovaskulärem oder chirurgischem Eingriff an den Koronararterien oder Arterien der unteren Gliedmaßen und Amputationen oberhalb des Knöchels
ADVANCE[7]	Erwachsene Typ-2-Diabetiker	11.140	Intervention: Intensive Blutzuckereinstellung Intervention: Standard-Blutzuckereinstellung	215 Zentren in 20 Ländern	5,0 (Median)	Intervention: 6,5 (Mittelwert) Kontrolle: 7,3 (Mittelwert)	Kombinationen von größeren makrovaskulären und größeren mikrovaskulären Ereignissen
VADT[8, 9]	Erwachsene Typ-2-Diabetiker	1.791	Intervention: Intensive Therapie Kontrolle: Standard-Therapie	20 Zentren in den USA	5,6 (Median)	Intervention: 6,9 (Median) Kontrolle: 8,4 (Median)	Größere kardiovaskuläre Ereignisse
ACCORD[10]	Erwachsene Typ-2-Diabetiker	10.251	Intervention: Intensive Therapie Kontrolle: Standard-Therapie	77 Zentren in den USA und in Kanada	3,5	Intervention: 6,4 (Median nach 1 Jahr Verlaufskontrolle) Kontrolle: 7,5 (Median nach 1 Jahr Verlaufskontrolle)	Kombination von nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall oder Tod mit kardiovaskulärer Ursache

Es gibt belastbare Hinweise darauf, dass die intensivierete glykämische Kontrolle, gemessen anhand des HbA1c Wertes, nicht nur beim Typ-1-Diabetes, sondern auch beim Typ-2-Diabetes mit mikro- und makrovaskulären Vorteilen assoziiert ist. Daher sollte der Berichtsplan unseres Erachtens den Zusammenhang zwischen der glykämischen Kontrolle und dem Auftreten von mikro- und makrovaskulärer Komplikationen bei allen Patienten mit Diabetes reflektieren.

Abschnitt 4: Methodik

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

AKTUELLER STAND: Zu den aktuellen patientenrelevanten Endpunkten im Berichtsplan gehören:

- Gesamt mortalität

- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- Ketoazidotisches bzw. hyperosmolares Koma
- gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Wertes
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- sonstige unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)

ÄNDERUNGSVORSCHLAG:

1) Aufnahme der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Berichtsplan:

- Glykämische Kontrolle gemessen an:
 - Time-in-target / time-in-range (TIR) (Zeitspanne, in der sich die Werte im individuellen therapeutischen Zielbereich befinden)
 - HbA1c (als separater unabhängiger Endpunkt)
 - Glykämische Variabilität
 - Postprandiale Hyperglykämie
 - Häufigkeit der Hypoglykämie
 - Dauer der Hypoglykämie

2) Ergänzung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Diabetes und weiterer Patient-reported Outcomes (PRO)

BEGRÜNDUNG:

Time-in-target / Time-in-Range (TIR):

Wie im vorläufigen Berichtsplan beschrieben, ist die Blutglukoseselbstmessung (BGS), ein wesentlicher Bestandteil der intensivierten Insulintherapie (ICT und CSII), die es dem Patienten ermöglicht, seine Blutzuckerwerte zu messen und mit einem Zielbereich zu vergleichen, um die individuelle Insulindosis bei Bedarf anpassen zu können. Nachdem ein Zielbereich als Kriterium für die Bestimmung einer adäquaten Insulindosis etabliert ist, sollten Time-in-target / Time-in-Range (TIR) unserer Ansicht nach bei dieser Untersuchung auch als relevante Endpunkte separat betrachtet werden.

Time-in-target / Time-in-Range (TIR) werden von der FDA (U.S. Food and Drug Administration) als geeignete Endpunkte angesehen, um anhand von Messungen zu ermitteln, wie erfolgreich die Blutzuckerwerte im Rahmen einer therapeutischen Intervention innerhalb eines vorgegebenen Bereichs gehalten werden können.[11] Die Analyse der Daten in der veröffentlichten Literatur lässt darauf schließen, dass es eine Korrelation zwischen TIR und dem HbA1c Endpunkt gibt, so dass sich z. B. Patienten mit niedrigeren HbA1c Werten und einer besseren glykämischen Kontrolle länger im glykämischen Zielbereich befinden (siehe hierzu Daten und Auswertung im Anhang A). In diesem Zusammenhang wurde im Berichtsplan darauf hingewiesen, dass durch den Abfall des HbA1c Wertes unter strengerer glykämischer Kontrolle die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hypoglykämien zunimmt.

In der TIR schlägt sich prinzipiell die glykämische Kontrolle eines Patienten nieder, die sowohl die Blutzuckereinstellung im oberen Bereich („Dauer der Phasen ohne Hyperglykämie“) als Orientierungspunkt für Verbesserungen des HbA1c Wertes, als auch die „Dauer der Phasen ohne Hypoglykämie“ als Maß für das hypoglykämische Risiko widerspiegelt. Daher sollte Time-in-target / Time-in-Range (TIR) im Berichtsplan als zusätzlicher geeigneter Endpunkt berücksichtigt werden.

HbA1c (als separater unabhängiger Endpunkt)

HbA1c ist ein gut etablierter Surrogatendpunkt für den in Meilensteinstudien wie der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) und der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ein Zusammenhang mit Diabetes-bezogenen Komplikationen belegt wurde.[3, 12] HbA1c ist der primäre Zielparameter, der in vielen klinischen Prüfungen zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Diabetesintervention herangezogen wurde.[11] Wie auch im Berichtsplan angedeutet, kann jeder Versuch einer stärkeren glykämischen Kontrolle potentiell mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko einhergehen. Insofern erscheint es sinnvoll, wie von den Autoren des Berichtsplans vorgeschlagen, HbA1c auch zusammen mit dem Auftreten von Hypoglykämien zu bewerten. Es liegt jedoch umfangreiches Datenmaterial vor, das einen Zusammenhang zwischen HbA1c Zielwerten und der Senkung des Risikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen nahelegt. Diese Daten zeigen auch, dass eine frühzeitige und engmaschige Blutzuckereinstellung, dokumentiert durch entsprechende Veränderungen von HbA1c Werten, mit langfristigen klinischen patientenrelevanten Outcomeverbesserungen korrelieren, ohne dass Hypoglykämien oder Mortalität zunehmen (Tabelle 2). Daher schlagen wir vor, HbA1c als separaten, unabhängigen Endpunkt zusätzlich zu einer gemeinsamen Betrachtung von HbA1c und dem Auftreten von Hypoglykämien im Berichtsplan zu berücksichtigen.

Tabelle 2: Meta-Analysen von RCT zur Messung von HbA1c als unabhängiger Endpunkt

Studie	Anzahl der in die Meta-Analyse einbezogenen RCT	Befunde
Hoeks, et al.[13]	9	<ul style="list-style-type: none"> Rt-CGM wirkt sich bei erwachsenen Diabetikern günstig auf die glykämische Kontrolle aus (Abfall des HbA1c), ohne dass die Inzidenz von Hypoglykämien steigt.
Floyd, et al.[14]	14	<ul style="list-style-type: none"> Die Anwendung der CGM ist mit Verbesserungen der glykämischen Kontrolle assoziiert, was sich am HbA1c und an kürzeren hypoglykämischen und hyperglykämischen Phasen zeigt.
Szypowska, et al.[15]	7	<ul style="list-style-type: none"> Rt-CGM wirkt sich bei Patienten mit Typ-1-Diabetes günstiger auf die Senkung des HbA1c aus als BGSM.
Gandhi, et al.[16]	19	<ul style="list-style-type: none"> Rt-CGM dient zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle, was sich bei erwachsenen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern am Abfall des HbA1c zeigt.

Glykämische Variabilität

Es gibt in der veröffentlichten Literatur zunehmend Hinweise darauf, dass die glykämische Variabilität bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern einen wichtigen Risikofaktor für das Auftreten von diabetischen Komplikationen darstellt.[17-28] Die glykämische Variabilität reflektiert auch kurzzeitige Blutzuckerentgleisungen, deren Konsequenzen allein durch Messung des HbA1c nicht darstellbar wären.[17]

Indikatoren der glykämischen Variabilität können über das Blutzuckerprofil von Typ-1-Diabetikern Aufschluss geben und eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle genauer widerspiegeln als HbA1c Tests.

Hirsch und Kollegen haben vorgeschlagen, bereits minimale Blutzuckervariabilität als Goldstandard bei der Beurteilung der glykämischen Kontrolle einzuführen, nachdem sie festgestellt hatten, dass das Risiko einer Progredienz der Retinopathie bei den mit intensiver Insulintherapie behandelten Patienten geringer war als bei den Patienten unter herkömmlicher Insulintherapie.[18] Sie folgerten, dass der Glukose-vermittelten Gefäßschädigung eine vermehrte Häufigkeit glykämischer Ausschläge (höhere Variabilität) zugrunde liegt.

Eine Abnahme der glykämischen Variabilität ist auch für Typ-2-Diabetiker erstrebenswert, was bereits aus einer Reihe von Publikationen zur Verona Diabetes Study hervorgeht.[25-28] In dieser speziellen Studie wird der Variationskoeffizient des Nüchternzuckerspiegels im Blutplasma (CV-FPG) als Maß für die glykämische Variabilität angegeben. Die Autoren der Verona Studie kamen zu dem Schluss, dass %CV-FPG bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes ein unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität ist, wobei die Mortalität mit steigendem %CV-FPG zunimmt.[26]

Postprandiale Hyperglykämie

In der veröffentlichten Literatur häufen sich die Hinweise darauf, dass postprandiale Hyperglykämien als unabhängiger Risikofaktor zur Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und anderer mikro- und makrovaskulärer Komplikationen anzusehen sind (Tabelle 3). Auf Basis von belastbaren epidemiologischen Daten zu den negativen klinischen Auswirkungen von postprandialen Hyperglykämien hat dieser Zusammenhang auch Eingang in die Leitlinien von Gesundheitsorganisationen, wie der Weltgesundheitsorganisation (WHO), Amerikanische und Kanadische Diabetesgesellschaften und der International Diabetes Federation (IDF), gefunden. [29] Angesichts der Tatsache, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität bei Diabetikern sind, sollte die Fähigkeit zur Überwachung und Kontrolle postprandialer Hyperglykämien als wichtiger Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Diabetesintervention angesehen werden.

Tabelle 3: Epidemiologische Studien zum Nachweis eines Zusammenhangs zwischen postprandialer Hyperglykämie und dem Risiko von Gefäßkomplikationen und Mortalität

Studie	Befunde
Hoorn Study[30]	<ul style="list-style-type: none"> Glukose-Serumspiegel 2 Stunden nach oraler Glukosegabe ist ein besserer Prädiktor für die Mortalität als HbA1c.
Honolulu Heart Program[31]	<ul style="list-style-type: none"> Glukose-Serumspiegel 2 Stunden nach oraler Glukosegabe ist ein besserer Prädiktor für die Mortalität als HbA1c. Glukose-Serumspiegel 1 Stunde nach oraler Glukosegabe dient zur Vorhersage der koronaren Herzkrankheit.
Chicago Heart Study[32]	<ul style="list-style-type: none"> Glukose-Serumspiegel 2 Stunden nach oraler Glukosegabe dient zur Vorhersage der Gesamtmortalität.
DECODE[33]	<ul style="list-style-type: none"> Ein hoher Glukose-Serumspiegel 2 Stunden nach oraler Glukosegabe ist unabhängig von der Nüchternglukose mit erhöhtem Sterberisiko assoziiert.
Coutinho, et al.[34]	<ul style="list-style-type: none"> Glukose-Serumspiegel 2 Stunden nach oraler Glukosegabe ist mit dem Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert.
Whitehall Study, Paris Prospective Study und Helsinki Policemen Study[35]	<ul style="list-style-type: none"> Glukose-Serumspiegel 2 Stunden nach oraler Glukosegabe dient zur Vorhersage von Gesamtmortalität und KHK-Mortalität.
Diabetes Intervention Study[36]	<ul style="list-style-type: none"> Der Glukosespiegel nach einer Mahlzeit, nicht jedoch die Nüchternglukose, ist mit koronarer Herzkrankheit assoziiert.

Cavalot, et al.[37]	<ul style="list-style-type: none"> Die postprandiale Glukose, nicht jedoch die Nüchternglukose ist beim Typ-2-Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse.
Shiraiwa, et al.[38]	<ul style="list-style-type: none"> Die postprandiale Hyperglykämie ist bei japanischen Typ-2-Diabetikern als Prädiktor für die Progredienz der diabetischen Retinopathie dem HbA1c überlegen.
Tanaka[39]	<ul style="list-style-type: none"> Erhöhte Nüchternwerte und postprandiale Plasmaglukosespiegel sind Risikofaktoren für Gefäßkomplikationen beim Diabetes mellitus Typ 2.
Mannucci, et al.[40]	<ul style="list-style-type: none"> Höhere postprandiale Glukosewerte sind mit einer Zunahme von Gesamtmortalität und kardiovaskulären Todesfällen, der Inzidenz schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, u. a. Myokardinfarkt und Schlaganfall, und der Progredienz der diabetischen Retinopathie assoziiert.

Hypoglykämische Episoden (Häufigkeit der Hypoglykämie, Dauer der Hypoglykämie)

Die Hypoglykämie ist für Diabetiker ein signifikantes Sicherheitsrisiko, das zu Verwirrtheit, Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen oder zum Tod führen kann. Es ist gut belegt, dass bei rezidivierenden Hypoglykämien auch das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Hypoglykämien und die Entwicklung von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen und HAAF-Syndrom (Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure) erhöht ist.[29] Hypoglykämien und die Angst vor hypoglykämischen Ereignissen beeinträchtigen in hohem Maße die Lebensqualität von Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und wirken sich negativ auf das Wohlbefinden, die zwischenmenschlichen Beziehungen und die Produktivität aus.[29] Es wurde berichtet, dass sich Patienten vor potentiellen schwerwiegende Hypoglykämien genauso stark fürchten wie vor der möglichen Gefahr der Erblindung oder eines Nierenversagens.[29] Die Angst vor einer drohenden Hypoglykämie belastet nicht nur den Patienten selbst, sondern auch die Angehörigen oder Mitbewohner, die die hypoglykämische Zwischenfälle miterleben. Sie beeinträchtigen auch die Fähigkeit der Patienten, mit ihrer Erkrankung selbst umzugehen.[41] So kann es sein, dass Patienten, die unter häufigen schweren hypoglykämischen Episoden leiden, zur Vermeidung dieser rezidivierenden Ereignisse ihren Glukosespiegel bewusst höher halten. Auch der behandelnde Arzt verordnet diesen Patienten aus dem gleichen Grund unter Umständen eine weniger intensive Therapie.[42-45]

Die Überwachung des Blutzuckerspiegels ist unerlässlich, um Patienten mit hohem Hypoglykämie-Risiko optimal zu behandeln. So weist auch der Berichtsplan darauf hin, dass selbst häufige Blutzuckerselbstkontrollen (BGSM) eine Hypoglykämie nicht sicher verhindern können. Hier hat sich die kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) in Echtzeit zur effektiven, präventiven Überwachung der Stoffwechsellage bewährt, wobei laufend Informationen zur Richtung und Rate von Änderungen der Blutzuckerwerte generiert werden, die den Patienten bei sinkendem Blutzuckerspiegel entsprechend alarmieren. Damit leistet der CGM-Alarm – vor allem nachts – wertvolle Dienste, indem er vor einer drohenden Hypoglykämie warnt, damit der Patient entsprechend reagieren kann. Den Ärzten liefert CGM umfassende Daten zum Blutzuckerspiegel, die für fundierte Entscheidungen zur Behandlung und Optimierung der laufenden Therapie benötigt werden, damit z.B. auch zukünftig Hypoglykämien weitgehend verhindert werden. Da sich Hypoglykämien negativ auf den klinischen Zustand des Patienten auswirken, sind hypoglykämische Episoden ein wichtiger Endpunkt zur Beurteilung von Effektivität und Nutzen der CGM. [42]

Lebensqualität bei Diabetes

Wir stimmen mit den Verfassern des Berichtsplans überein, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein wichtiger Endpunkt ist. Darüber hinaus halten wir die am Krankheitsbild gemessene Lebensqualität für aussagekräftig und wichtig, um die Herausforderungen für Patienten mit Diabetes in ihrer ganzen Dimension zu erfassen. Wir sind der Ansicht, dass Unterschiede bei den Produkteigenschaften zwischen CGM und BGSM zu Unterschieden bei Lebensqualität und klinischem Nutzen führen können. Da die Blutzuckerkontrolle für den Patienten vor allem ein Hilfsmittel ist, das Selbstmanagemententscheidungen unterstützt und Verhaltensänderungen bewirkt, kommen unseres Erachtens der Behandlungszufriedenheit und dem Vertrauen in das Diabetes-Selbstmanagement besondere Bedeutung bei der Beurteilung des Nutzens der Glukosemessung zu. Beispiele für validierte Diabetes-spezifische Instrumentarien, die zur Beurteilung eingesetzt werden können, sind der DTSQ-Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit von Diabetikern (DTSQ; Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) (Bradley C, 1994, 1999) und der DQoL-Fragebogen zur Lebensqualität von Diabetikern (DQoL; Diabetes Quality of Life Questionnaire) (The DCCT Research Group, 1988).

4.1.4 Studientypen

AKTUELLER STAND: Der Berichtsplan berücksichtigt nur randomisierte kontrollierte Studien für die Aufnahme in die Untersuchung.

ÄNDERUNGSVORSCHLAG: Wir schlagen vor, zusätzlich zu den randomisierten kontrollierten Studien auch Meta-Analysen in den Berichtsplan aufzunehmen.

BEGRÜNDUNG: Mithilfe von systematischen Literaturübersichten und Meta-Analysen können alle verfügbaren Informationen zu einer Intervention optimal genutzt werden. Durch statistische Kombination der Ergebnisse ähnlicher Studien wird die Aussagekraft der Analyse gesteigert und der Behandlungserfolg kann mit größerer Präzision eingeschätzt werden. Da bereits viele kleinere, aber ähnliche, randomisierte kontrollierte Studien zum Thema CGM vorliegen, empfehlen wir, zusätzlich zu den einzelnen, randomisierten kontrollierten Studien auch solide Meta-Analysen der kleineren Studien in den Berichtsplan einzubeziehen.

4.1.5 Studiendauer

AKTUELLER STAND: Es werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen einbezogen.

ÄNDERUNGSVORSCHLAG: Studien mit einer Mindestdauer von 12 Wochen einbeziehen.

BEGRÜNDUNG: Die publizierte Evidenz legt nahe, dass eine Nutzung von CGM über 12 Wochen bereits ausreichen kann, um bei Patienten einen deutlichen Abfall des HbA1c Wertes zu erreichen. Der in diesen Studien nach 12 Wochen erzielte klinische Nutzen war nach 24 Wochen und nach bis zu einem Jahr noch gleichermaßen festzustellen.[46-50] Außerdem können im Unterschied zum HbA1c, der den mittleren Blutzuckerspiegel in den vorangehenden vier Wochen bis drei Monaten widerspiegelt, Endpunkte wie Time-in-target / Time-in-range (TIR) auch bei kürzeren Beobachtungszeiträumen (d. h. kürzerer Studiendauer) sinnvollerweise gemessen werden. Daher empfehlen wir, alle Studien mit einer Mindestdauer von 12 Wochen in den Berichtsplan aufzunehmen, damit die Prüfer alle potentiellen mit CGM assoziierten Vorteile über einen Zeitraum ab 12 Wochen auswerten und darstellen können.

4.3 Informationsbewertung

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

AKTUELLER STAND: Der aktuelle Berichtsplan beurteilt das Verzerrungspotential der Ergebnisse einzelner Studien nach folgenden Kriterien:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstellung

ÄNDERUNGSVORSCHLAG: Wir schlagen vor „Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person“ aus dem Berichtsplan zu streichen.

BEGRÜNDUNG: Aufgrund der Art der Glukosemessung und der Tatsache, dass sich sowohl Patienten als auch Ärzte aktiv an den Interventionen im Rahmen der Behandlung beteiligen müssen, erscheint die Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person als Kriterien für die Beurteilung von klinischen Studien zu Glukose-Messgeräten weder sinnvoll noch durchführbar.

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

AKTUELLER STAND: Der aktuelle Berichtsplan beurteilt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene nach folgenden Kriterien:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstellung

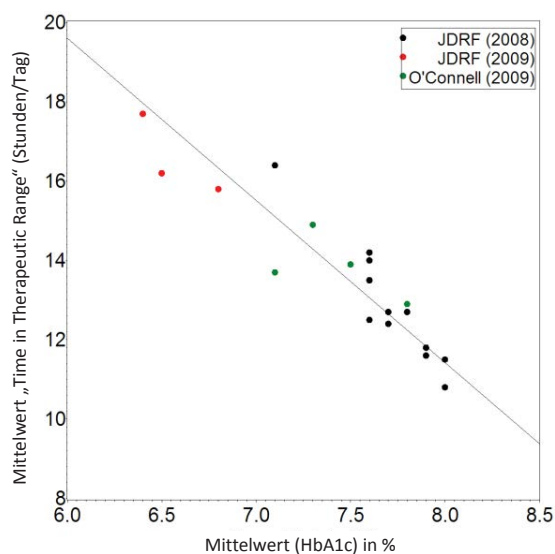
ÄNDERUNGSVORSCHLAG: Wir schlagen vor, „Verblindung der Endpunkterheber“ aus dem Berichtsplan zu löschen.

BEGRÜNDUNG: Aufgrund der Art der Glukosemessung und der Tatsache, dass sich sowohl Patienten als auch Ärzte aktiv an den Interventionen im Rahmen der Behandlung beteiligen müssen, ist die Verblindung der Endpunkterheber in der Praxis schwer durchführbar.

Wir möchten Sie bitten die hier dargestellten Änderungsvorschläge bei der Überarbeitung des Berichtsplans umzusetzen. Für etwaige Fragen in diesem Zusammenhang stehen wir Ihnen jederzeit für ein Gespräch zur Verfügung.

ANHANG A: Korrelation zwischen Time-in-Range (TIR) und HbA1c

Publikation	Definiertes Bereich	Länge der TIR-Phase	Studienphase	Subgruppe	Gruppe	Mittlerer HbA1c (%)	Mittlerer TIR (h/Tag)	Zahl der Patienten
JDRF 2008 [Ref. 1]	71 – 180 mg/dl	1 Woche	Baseline	25+ Jahre	CGM	7,6	14,2	52
					Kontrolle	7,6	13,5	46
				15 – 24 Jahre	CGM	8,0	11,5	57
					Kontrolle	7,9	11,6	53
				8 – 14 Jahre	CGM	8,0	10,8	56
					Kontrolle	7,9	11,8	58
			26 Wochen	25+ Jahre	CGM	7,1	16,4	50
					Kontrolle	7,6	14,0	46
				15 – 24 Jahre	CGM	7,8	12,7	50
					Kontrolle	7,7	12,7	53
8 – 14 Jahre	CGM	7,6	12,5	54				
	Kontrolle	7,7	12,4	56				
JDRF 2009 [Ref. 2]	71 – 180 mg/dl	1 Woche	Baseline	N/A	CGM	6,4	17,7	67
					Kontrolle	6,5	16,2	62
			26 Wochen		CGM	6,4	17,7	66
					Kontrolle	6,8	15,8	60
O'Connell 2009 [Ref. 3]	4 – 10 mmol/l	6 Tage	Baseline	N/A	CGM	7,3	14,9	26
					Kontrolle	7,5	13,9	29
			26 Wochen		CGM	7,1	13,7	26
					Kontrolle	7,8	12,9	29



[1] Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1464-76.

[2] Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378-83.

[3] O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 2009;52:1250-70.

LITERATUR

1. Ray KR Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.
2. Mannucci E Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19:604-12.
3. UKPDS-33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352:837-53.
4. Charbonnel B Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes care*. 2004;27:1647-53.
5. Dormandy JA Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
6. Wilcox R Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *American heart journal*. 2008;155:712-17.
7. Patel A MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358:2560-72.
8. Abraira C Duckworth W, McCarren M, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *Journal of diabetes and its complications*. 2003;17:314-22.
9. Duckworth W Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360:129-39.
10. Gerstein HC Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358:2545-59.
11. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - The Content of Investigational Device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications for Artificial Pancreas Device Systems. 2012.
12. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
13. Hoeks LBEA Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2011;28:386-94.
14. Floyd B Chandra P, Hall S, et al. . Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *Journal of diabetes science and technology*. 2012;6:1094-102.

15. Szypowska A Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemetic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166:567-74.
16. Gandhi GY Kovalaske M, Kudva Y, et al. . Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemetic control and reducing hypoglycemia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of diabetes science and technology*. 2011;5:952-65.
17. G Sartore. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetol*. 2012;49:S153-60.
18. Hirsch IB Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemetic control? *Journal of diabetes and its complications*. 2005;19:178-81.
19. Hirsch IB Brownlee M. Beyond Haemoglobin A1c - Need for Additional Markers of Risk for Diabetic Microvascular Complications. *JAMA*. 2010;303:2291.
20. Bragd J Adamson U, Backlund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes & metabolism*. 2006;34:612-6.
21. Kilpatrick ES Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2006;29:1486-90.
22. Service F O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetologia*. 2001;44:1215-20.
23. Moberg EA Lins PE, Adamson UK. Variability of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes mellitus on intensified insulin regimens. *Diabetes & metabolism*. 1994;20:546-52.
24. Gordin D Ronnback M, Forsblom C, Makinen V, Saraheimo M, Groop PH. Glucose variability, blood pressure and arterial stiffness in type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;80:e4-7.
25. Gimeno-Orna JA Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM. Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in type 2 diabetic patients. *Journal of diabetes and its complications*. 2003;17:78-81.
26. Muggeo M Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R, Crepaldi G, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia*. 1995;38:672-9.
27. Nalysnyk L Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:288-98.
28. Zoppini G Verlato G, Targher G, Bonora E, Trombetta M, Muggeo M. The Verona Diabetes Study. Variability of body weight, pulse pressure and glycaemia strongly predict total mortality in elderly type 2 diabetic patients. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008;24:624-8.
29. Seaquist ER Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes care*. 2013;36:1384-95.
30. de Vegt F Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels GBLM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1999;42:926-31.

31. Donahue RP Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes*. 1987;36:689-92.
32. Lowe LP Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes care*. 1997;20:163-9.
33. The DECODE Study Group The European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617-21.
34. Coutinho M Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationships between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes care*. 1999;22:233-40.
35. Balkau B Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20 year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes care*. 1998;21:360-7.
36. Hanefeld M Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelsch HJ, Lindner J, the DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996;39:1577-83.
37. Cavalot F Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:813-9.
38. Shiraiwa T Kaneto H, Miyatsuka T, et al. Postprandial hyperglycemia is a better predictor of the progression of diabetic retinopathy than HbA1c in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2005;28:2806-7.
39. M Tanaka. Relationship between fasting and 2-hour postprandial plasma glucose levels and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J of Int Med Res*. 2012;40:1295-303.
40. Mannucci E Monami M, Lamanna C, Adalsteinsson JE. Post-prandial glucose and diabetic complications: systematic review of observational studies. *Acta Diabetol*. 2012;49:307-14.
41. Jorgensen HV Pedersen-Bjergaard U, Rasmussen AK, Borch-Johnsen K. The impact of severe hypoglycaemia and impaired awareness of hypoglycaemia on relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26:1106-9.
42. Barnard K., Thomas S., Royle P., et al. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2010;10:50.
43. Gonder-Frederick LA Fisher CD, Ritterband LM, et al. Predictors of fear of hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes and their parents. *Pediatric Diabetes*. 2006;7:215-22.
44. Cox DJ Irvine A, Goner-Frederick L, et al. Fear of Hypoglycemia: Quantification, Validation, and Utilization. *Diabetes care*. 1987;10:617-21.
45. Cook CB McNaughton DA, Braddy CM, et al. Management of inpatient hyperglycemia: Assessing perceptions and barriers to care among resident physicians. *Endocrine Practice*. 2007;13:117-25.

46. Deiss D Bolinder J, Riveline J-P, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes care*. 2006;29:2730-2.
47. O'Connell MA Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, Davis EA, Cameron FJ. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:1250-7.
48. Riveline J. P., Schaepelynck P., Chaillous L., et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes care*. 2012;35(5):965-71.
49. Group JDRF Study. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:1464-76.
50. Battelino T Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55:3155-62.

A 1.2 Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie (AGDT) der Deutschen Diabetes-Gesellschaft e. V. (DDG), DDG und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe e. V.

Autoren:

Berg, Christian (diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe)

Hecht, Lars (diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe)

Heinemann, Lutz (AGDT der DDG)

Siegel, Erhard (DDG)

Gemeinsame Stellungnahme
der Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie (AGDT)
der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und
diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe
zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG im Auftrag des G-BA
zur „Kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (CGM)
mit Real-time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“
(Auftrag D12-01, Version 1.0, Stand 18.04.2013)

Nach gründlicher Durchsicht des vorläufigen Berichtsplans haben wir Kommentare zu folgenden Punkten:

Fehlende Trennung zwischen Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus

Im Titel des Berichtsplans und im Text wird vom Einsatz von „Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“ gesprochen (z.B. Punkt 4.1.1). Wenn der Einsatz bei Patienten mit Insulintherapie bewertet werden soll, ist nach unserer Ansicht eine klare Trennung zwischen Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes notwendig, insbesondere deshalb, weil es nur wenige Studien gibt, die gezielt CGM bei insulinpflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht haben (1).

Kombination CGM mit Insulinpumpen

Sowohl im Titel als auch im Text des Berichtsplans wird darauf verwiesen, dass die im Auftrag des G-BA durchgeführte Bewertung auf CGM fokussiert erfolgen soll. Die Kombination von CGM mit einer Insulinpumpentherapie im Sinne eine Gerätekombination wird dabei nicht erwähnt, obwohl die Kombination der diagnostischen Option CGM mit der therapeutischen Option CSII die aktuell flexibelste Möglichkeit der Diabetestherapie ist (5). Sie ist ein wichtiger (Zwischen-)Schritt für eine zukünftige technische „Heilung“ des Diabetes durch eine „Künstliche Bauchspeicheldrüse“ (Artificial Pancreas). Hierbei ist die Entwicklung in den letzten Jahren so weit vorangeschritten, dass aktuell erste Studien laufen, bei denen die Patienten entsprechende Artificial Pancreas (AP)-Systeme unter Alltags-Bedingungen nutzen. Damit kann nach unserer Einschätzung erstmalig mit einer gewissen Sicherheit behauptet werden, dass solche AP-Systeme im Zeitraum von wenigen Jahren für die alltägliche Nutzung verfügbar sind (2). Die laut Berichtsplan anstehende Bewertung soll sich jedoch auf CGM *per se* fokussieren, ein Ansatz, der in Anbetracht der raschen Entwicklungsgeschwindigkeit bei den verschiedenen Kombinationen von CGM und CSII hin zu einem AP-System zu kurz greift. Die bisher zu der Thematik verfügbaren Studien betreffen dadurch mehrheitlich auch die Anwendung von CGM im Rahmen der CSII (SuP).

Diagnostische vs. therapeutische Betrachtungsweise

Wie in unserer Stellungnahme von Dezember 2012 für den G-BA detailliert ausgeführt, ist CGM eine diagnostische Option. Mittels dieser Technik kann keine Änderung in der aktuellen Stoffwechselkontrolle *per se* erfolgen, wie die bei einem antidiabetischen Medikament der Fall ist. Eine Intervention auf den von dem CGM-System angezeigten Glukosewert (und die Trendinformation) kann nur durch den Nutzer als Reaktion erfolgen; dabei sollte vor einer Therapieänderung das Ergebnis der CGM-Messung durch eine kapilläre Blutzuckerselbstmessung bestätigt werden. Unserer Ansicht nach sollte dieser fundamentale Unterschied im Berichtsplan adäquat berücksichtigt werden, d.h. die Beurteilung sollte adäquat für eine diagnostische Option sein und nicht nur die Adjustierung einer therapeutischen Betrachtungsweise sein. Auf diesen Aspekt gehen wir im Folgenden noch detaillierter ein.

Zielgrößen bzw. „Patientenrelevante Endpunkte“

In den Aussagen auf Seite 4 zum Ziel der Untersuchung wird auf eine Nutzenbewertung von CGM im Vergleich zu anderen Messverfahren hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte abgehoben. Die im vorläufigen Berichtsplan aufgeführten Endpunkte (s. 4.1.3 auf Seite 6) sind jedoch für Therapeutika adäquat. Nach unserer Ansicht ist es nicht sinnvoll, den Nutzen von CGM hinsichtlich eines Effektes bei harten Endpunkten wie Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität/Morbidität und Vorteilen bei diabetesbedingten Folgeerkrankungen zu bewerten. Dazu gibt es keine entsprechenden Studien und es wird auch keine geben, weil viele der aufgelisteten Endpunkte in den CGM-relevanten Studien überhaupt nicht evaluiert wurden. Die Auswahl der zu evaluierenden Endpunkte sollte auf solche Endpunkte fokussieren (z.B. HbA1c und Hypoglykämiefrequenz), bei denen die Verwendung einer diagnostischen Information in therapeutische Interventionen durch entsprechend geschulte Patienten erfolgt; CGM *per se* hat ja keine therapeutische Wirkung. Der „Erfolg“ von CGM hängt kritisch sowohl von der Güte der Schulung der Patienten, der Qualifikation und Erfahrung des Diabetesteam als auch von den verwendenden therapeutischen Algorithmen ab.

Wie im Berichtsplan zutreffend ausgeführt, können die beiden Zielgrößen Hypoglykämien und HbA1c-Wert nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie in direktem Zusammenhang stehen. Der HbA1c-Wert soll dabei zur Interpretation der Hypoglykämien herangezogen werden; außerdem gilt es, die Lebensqualität zu berücksichtigen. Die Anzahl von Studien, bei denen CGM bei Patienten mit bekannten Hypoglykämieproblemen eingesetzt wurde, ist leider sehr begrenzt. Von den randomisierten kontrollierten Studien berücksichtigten nur zwei Studien Patienten mit niedrigem HbA1c-Wert und konnten damit einen zu erwartenden Vorteil durch die Abnahme von Hypoglykämien herausarbeiten (7, 8).

Die Nutzung von CGM führt im Alltag der Patienten nicht nur bei diesen selbst zu einer nachweislich erhöhten Sicherheit wegen der weitgehenden Vermeidung des Auftretens von

Hypoglykämien, dies ist auch für die Angehörigen von erheblicher Bedeutung. So müssen Eltern von Kindern mit Diabetes nicht mehr allnächtlich aufstehen und den Blutzucker bei ihren schlafenden Kindern messen. Die bei Patienten und Angehörigen unterschiedlich ausgeprägten Ängste vor einer Hypoglykämie können dazu führen, dass Patienten keine Optimierung ihrer Stoffwechselkontrolle anstreben. Diesbezüglich liefert die Kombination von CGM und CSII eine neue Option mit der Unterbrechung der automatischen Insulinzufuhr bei Gefahr bzw. Erreichen einer Hypoglykämieabschaltsschwelle.

Studientypen

Es ist unbestritten, dass für die Bewertung jeder Maßnahme, sei sie diagnostisch oder therapeutisch, RCTs durchgeführt werden sollten. Wenn es jedoch um das Studiendesign und die Angemessenheit der jeweiligen Fragestellung geht, müssen klare Unterschiede zwischen diagnostischen und therapeutischen Studien gesehen werden. So ist es beispielsweise prinzipiell nicht möglich, CGM-Studien verblindet durchzuführen, da ja nur bei Zur-Verfügung-Stellung der CGM-Daten eine therapeutische Intervention erfolgen kann. Wie bereits ausgeführt, liegt in der Motivation des Patienten zur Umsetzung der angebotenen Information in eine therapeutische Aktion der entscheidende Faktor dafür, dass CGM überhaupt einen Nutzen aufweisen kann (5). Wenn Patienten das CGM-System nicht tragen (= unzureichende Nutzungsdauer) oder die erhaltenen Informationen nicht umsetzen, kann auch keine Verbesserung bei Endpunkten erreicht werden. Daher sind einerseits die Patientenschulung und andererseits das Aufrechterhalten der Motivation entscheidende Parameter. Dies sollte für den zu erstellenden Bericht, der nur RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur einbeziehen will, berücksichtigt werden.

In 4.4.2 wird auf Meta-Analysen hingewiesen, von denen es bei CGM mittlerweile eine ganze Reihe gibt, unter anderem ein Cochrane-Review. Eine Reihe von den in dieser Stellungnahme angesprochenen Aspekten bei der Durchführung und Auswahl von CGM-Studien für solche Meta-Analysen führt zu interessanten Unterschieden bei den Endaussagen dieser Meta-Analysen. Wir möchten hier nur auf eine methodisch sehr aufwändige und aussagestarke Studie verweisen, die über die sonst übliche Zusammenstellung der Endpunktwerte hinausgeht und die individuellen Patientendaten berücksichtigt (3).

Den Hinweis bei 4.1.5, dass nur Studien eingeschlossen werden, die eine Mindestdauer von 24 Wochen aufweisen, ist aus wissenschaftlicher Sicht nachvollziehbar, um den Ausschluss eines Studieneffektes zu gewährleisten; dieser wird durch eine Kontrollgruppe nur teilweise erfasst. Dies führt aber dazu, dass systematisch eine Reihe von relevanten Studien ausgeschlossen werden. Dies sollte bei 4.1.7 berücksichtigt werden, wie bei den Einschlusskriterien E1 und E2 in Tab. 1 (S. 14, Berichtsplan) sollte eine gewisse Flexibilität bei der Studiendauer erfolgen. Man beachtete, dass in der Tabelle 1 bei E7 der Ausdruck „Behandlungs-

dauer“ steht, hier ein nicht adäquater Ausdruck. Wir schlagen stattdessen vor, den Begriff „Nutzungsdauer“ zu verwenden.

Bei der Betrachtung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse (s. 4.3 auf Seite 10) sollte die nicht mögliche Verblindung bei CGM-Studien berücksichtigt werden. Es scheint so, als ob hier nicht adäquate Ansätze von Medikamentenstudien übernommen worden sind.

Dynamik der technischen Entwicklung von CGM-Systemen

Während ein Medikament über viele Jahre hinweg praktisch unverändert so verwendet wird, wie es zugelassen wurde, ist die Situation bei vielen Medizinprodukten eine völlig andere. In dem vorläufigen Berichtsplan kommt ein unserer Meinung nach essentiell wichtiger Aspekt nicht zum Ausdruck: Bedingt durch die rasche technische Weiterentwicklung der CGM-Systeme (mit einem Intervall von ca. 1,5 Jahren kommen neue Systeme auf Markt) kann die Leistungsfähigkeit der aktuell verfügbaren Systeme nicht mehr mit denen von vor zehn Jahren verglichen werden. Dabei geht es nicht nur um die eigentliche Messgenauigkeit, die gerade im hypoglykämischen Blutglukosebereich deutlich gesteigert wurde, sondern auch um die Größe der Geräte, um deren Anwenderfreundlichkeit/Tragekomfort und um die heute verfügbaren Algorithmen zur Vorhersage einer Hypoglykämie.

Dies führt dazu, dass die CGM-Systeme, die in älteren Studien evaluiert wurden, mittlerweile überhaupt nicht mehr auf dem Markt sind. Eine Zusammenfassung von Studien, bei denen CGM-Systeme mit sehr unterschiedlicher Leistungsfähigkeit eingesetzt wurden zu einer gemeinsamen Nutzenbewertung, ist deshalb unserer Ansicht nach nicht zielführend. Es sollten in eine solche Analyse nur Studien aus den letzten Jahren aufgenommen werden, um der dargelegten Dynamik der Entwicklung Rechnung zu tragen.

Zusammenfassung

Die vom G-BA initiierte Beurteilung der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit sowie des therapeutischen Nutzens von CGM kann unserer Ansicht nach nur sinnvoll erfolgen, wenn die von uns in dieser Stellungnahme dargelegten Aspekte im endgültigen Berichtsplan berücksichtigt werden. Wir stimmen dem im Abschlusssatz auf Seite 13 ausgeführten Gedanken zu, dass die Indikation zur Nutzung von CGM (= Beleg eines Zusatznutzens) aktuell auf spezielle Subgruppen von Patienten eingeschränkt werden sollte, für die entsprechende Belege vorliegen; dementsprechend hat die AGDT in einem Konsensuspapier Indikationen dargelegt (4). Im gleichen Sinne wird konzediert, dass es mehr CGM-Studien mit einer längeren Studiendauer geben sollte (4).

23.5.2013

Für die AGDT, die DDG und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe

Prof. Dr. Lutz Heinemann
Vorstand
Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie der DDG (AGDT)

PD Dr. E. Siegel
Präsident
Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)

PD Dr. Christian Berg
Stellv. Vorstandsvorsitzender
diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe und
Deutsche Diabetes-Hilfe – Menschen mit
Diabetes (DDH-M)

M.Sc. Lars Hecht
Vorstand
diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe

Anlagen:

- a. Stellungnahme der AGDT für G-BA von Dezember 2012
- b. Publikation der AGDT zu CGM (deutsch)
- c. Publikation der AGDT zu CGM (englisch)
- d. Publikation zu Round Table-CGM

Reference List

1. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM: Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35:32-38, 2012
2. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, Allen JM, Elleri D, Xing D, Kollman C, Nodale M, Murphy HR, Dunger DB, Amiel SA, Heller SR, Wilinska ME, Evans ML: Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ* 342:d1855, 2011
3. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ: Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 343:d3805, 2011
4. Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A: Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *J Diabetes Sci Technol* 7:500-519, 2013
5. Langendam A, Luif YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ: Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus Cochrane Review 2012 Jan 18;1:CD008101. DOI:10.1002/14651858.CD008101.pub2

6. Beck RW for JDRF CGM Study Group:
The effect of continuous glucose monitoring in well controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1378-83
7. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800

A 1.3 Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) der Deutschen Diabetesgesellschaft e. V. (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED)

Autoren:

von Sengbusch, Simone (DGKED)

Ziegler, Ralph (AGPD der DDG)

**Gemeinsame Stellungnahme
der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) und
der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)
zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG zum Auftrag des G-BA zur Kontinuierlichen
interstitiellen Glukosemessung (CGM) mit Real-time-Messgeräten bei
insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Auftrag D12-01)**

Hintergrund:

Diabetes mellitus Typ 1 ist die häufigste Stoffwechselstörung im Kindes- und Jugendalter. Der Typ 1 Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer Zerstörung der insulinbildenden Betazellen im Pankreas kommt. Die Ursache dieser Erkrankung ist bis heute nicht bekannt; sie tritt völlig unverschuldet auf. Aktuell verfügbare Daten zur Prävalenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland [Lit. 1]:

- 25.000 Patienten im Alter von 0-19 Jahren bzw. 15.000 Patienten im Alter von 0-14 Jahren
- Ein Kind von 800 ist in der Bundesrepublik betroffen
- Kontinuierlich steigende Neuerkrankungsrate (jährlich +4%)
- Ca. 3.000 Neuerkrankungen in Deutschland jährlich
- Inzidenzrate aktuell ca. 20/100.000/Jahr

Erkrankte Kinder müssen ein Leben lang Insulin spritzen. Sie werden heute im Rahmen der Insulintherapie möglichst nahe am Normbereich eingestellt, deutlich strikter als es noch vor 20 Jahren möglich war, um späteren Folgeerkrankungen vorzubeugen. Der damit einhergehende Therapieaufwand hat durch die Intensivierte Insulintherapie (ICT) mit Insulinpens oder Insulinpumpe (CSII) im Vergleich zur Konventionellen Insulintherapie (CT) deutlich zugenommen. Das Auftreten von Unterzuckerungen (Hypoglykämien) ist auch bei optimaler Therapieführung im Alltag kaum zu vermeiden. Die Insulintherapie muss bis zu 8 Stunden täglich außerhalb des häuslichen Umfeldes und bei jüngeren Kindern mit Hilfe von fremden Betreuungspersonen durchgeführt werden. Die Inklusion der betroffenen Kinder, insbesondere in Kindergarten und Grundschule, ist aufgrund der komplexen Insulintherapie und Hypoglykämiegefahr noch immer problematisch. Aufgrund des hohen Therapieaufwands erhalten Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes bei Vorlage einer entsprechenden Dokumentation einen GdB 50 mit dem Merkzeichen „H“ (Hilflosigkeit) bis zum 16. Geburtstag.

1. Anmerkungen und Kritik zur projektspezifischen Methodik

- 1.1 Die Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (SUP) fehlt als getrennt und einzeln ausgewiesene Intervention im Prüfplan
 - 1.1.1 Die kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) ist in verschiedenen Kombinationen mit anderen Therapieverfahren untersucht worden (z.B. ICT + CGM / CSII + GGM / CSII + CGM + Hypoglykämieabschaltung = SUP). Die SUP steht für die Kombination einer Insulinpumpentherapie mit einer kontinuierlichen Glukosemessung mittels eines Glukosesensors und im engeren Sinne mit einer Hypoglykämieabschaltung der Insulinpumpe. Die Gewebeglukosewerte des Glukosesensors werden dabei drahtlos durch einen Transmitter auf die Insulinpumpe übertragen und dort numerisch und grafisch dargestellt und gespeichert. Bei schnellem Anstieg oder Abfall der Glukosewerte und beim Über- oder Unterschreiten von individuell festgelegten und eingestellten Alarmgrenzen gibt die Insulinpumpe einen entsprechenden Alarm, um eine frühzeitige Reaktion darauf durch den Patienten

oder Therapeuten zu ermöglichen. Bleibt bei einem Unterzuckerungsalarm (Hypoglykämiealarm) eine adäquate Reaktion mit Anhebung des Glukosewertes aus, erfolgt bereits bei z.Zt. einem Pumpenmodell eine automatische Abschaltung der Insulinzufuhr für bis zu 2 Stunden (low glucose suspend, LGS).

- 1.1.2 Die Effekte der Ergänzung einer Pumpentherapie (CSII) mit einem CGM System wurden u.a. in zwei großen Studien untersucht. Zum einen wurde in der STAR 3 Studie im Rahmen einer RCT mit 329 Erwachsenen und 156 Kindern die CSII+CGM gegen eine ICT mit Analog-Insulinen und in der SWITCH-Studie ebenfalls im Rahmen einer RCT mit 81 Erwachsenen und 72 Kindern im Cross-over Design mit jeweils 6 monatigen Studienabschnitten als CSII mit CGM und CSII ohne CGM Unterstützung und einer gesamten Studiendauer von über einem Jahr untersucht [Lit. 2,3]. Es fand sich in beiden Studien eine signifikante Senkung des HbA1c-Wertes unter CSII mit CGM ohne Zunahme schwerer Hypoglykämien.
- 1.1.3 Die Kombination einer Insulinpumpe mit einem CGM mit (SUP) oder ohne Option einer Hypoglykämieabschaltung ist für Kinder mit Typ 1 Diabetes eine wichtige Therapieoption, da sie besonders durch nächtliche Blutglukoseschwankungen mit Hypoglykämien gefährdet sind und die längste erwartete Lebenszeit mit Diabetes aufweisen, und damit auch das höchste Risiko für das frühe Erleben von Folgeschäden bei schlechter Stoffwechsellage haben. Daher muss die CSII + GGM / bzw. die SUP mit Hypoglykämieabschaltung als Therapieoption gesondert mit in die Bewertung aufgenommen werden.
- 1.2 **Fokussierung auf die Zielgrößen bzw. „Patientenrelevante Endpunkte“ erwachsener Menschen mit Typ-1-Diabetes und nicht auf kinderspezifische Parameter:**
 - 1.2.1 Die im vorläufigen Berichtsplan aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte umfassen zahlreiche Zielgrößen, die für pädiatrische Studien zur CGM-Technologie / SUP keine Relevanz aufweisen. Sie orientieren sich an Endpunkten, die vor allem für ältere Patienten mit Typ 2 Diabetes oder erwachsene Patienten mit einem lange bestehenden Typ 1 Diabetes relevant sind, wie z.B. die Erblindung oder die terminale Niereninsuffizienz.
 - 1.2.2 Für Kinder und Jugendliche werden folgende zusätzlichen patientenrelevante Endpunkte genannt: „körperliche Entwicklungsstörungen“ und „psychosoziale Entwicklungsstörungen“.
 - 1.2.2.1 Die körperliche und psychosoziale Entwicklung von Kindern ist ein fortlaufender Prozess. Die Insulintherapie eines Kindes kann im ungünstigen Falle, z.B. bei einer längerfristigen schlechten Stoffwechsellage, zu körperlichen Entwicklungsstörungen (Wachstumsverzögerung) oder frühen Diabetesfolgeschäden führen. Eine schlechte Stoffwechsellage mindert wiederum die Lebensqualität und kann so die psychosoziale Entwicklung negativ beeinflussen. Als Endpunkte für kurzfristige (12 Monate) Studien zur CGM-Technologie im Kindesalter sind diese nicht genauer definierten Entwicklungsstörungen nicht geeignet. Kinder und Jugendliche mit Diabetes Typ 1 müssen neben der Bewältigung ihrer chronischen Erkrankung die jeweils altersentsprechenden Entwicklungsaufgaben erfüllen. Dies ist nur dann möglich, wenn die medizinische Versorgung auf den Erhalt bestmöglicher Gesundheit, lebenslanger sozialer Integration und guter Lebensqualität des Kindes und seiner Familie zielt (entsprechend Leitlinien-Kinderdiabetologie-2009). Die Vermeidung körperlicher und psychosozialer Entwicklungsstörungen sind zwar wesentliche, aber nicht ausreichende Endpunkte.

Es gibt Studien, die kognitive Defizite (und morphologische Korrelate mit Veränderungen der weißen Gehirnmasse) bereits bei sehr kleinen Kindern beschreiben, die

mit großer Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit den stark schwankenden Blutglukosewerten und Phasen hyperglykämischer Werte stehen [Lit. 4]. Weiterhin gibt es eine wichtige Untersuchung Erwachsener, die als Kleinkinder an Typ 1 Diabetes erkrankten und deren Gehirn Phasen hoher oder sehr niedriger Blutglukosewerte ausgesetzt waren. Insbesondere über den Einfluss von schweren Hypoglykämien im sehr jungen Alter ist eine Langzeitnachsbeobachtungsstudie publiziert [Lit. 5]. Diese Ergebnisse müssen in eine Bewertung, welchen Benefit ein CGM / CSII+CGM / SUP Einsatz bei Kindern haben kann, mit aufgenommen werden. Obschon davon auszugehen ist, dass kognitive Defizite mit einer Vielzahl psychosozialer Entwicklungsdefizite assoziiert sind, ist unklar, ob sich der Zusammenhang von schlechter Stoffwechsellage und kognitiver Entwicklung im Endpunkt „körperliche und psychosoziale Entwicklungsstörungen“ wiederfinden.

- 1.2.2.2 Ein weiterer spezifischer Endpunkt insbesondere bei Kleinkindern mit Diabetes Typ 1 ist die Verminderung ausgeprägter Hypoglykämieangst (der Eltern), die zu spezifischem Vermeidungsverhalten (z. B. Reduzierung von Insulin) und zu einer schlechteren Stoffwechsellage führen kann, die sog. „Sicherheits-Hyperglykämie“ [Lit. 6].

1.3 Fehlende Berücksichtigung von Daten, die die pädiatrische Versorgungsrealität abbilden:

- 1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte, die die pädiatrische Versorgungsrealität abbilden, wurden 2012 in einem Consensus Statement [Lit. 7] detailliert beschrieben und die aktuelle Studienlage dazu ausgewertet. Entsprechend sollten folgende Punkte bei der Bewertung von CGM / CSII+CGM / SUP bei Kindern und Jugendlichen Anwendung finden:

- 1.3.1.1 Einfluss von CGM / CSII+CGM / SUP auf die metabolische Kontrolle: Verbesserung der Stoffwechsellage bei erhöhtem HbA1c-Wert zur Vermeidung oder Reduktion von Folgeschäden.

- 1.3.1.2 Einfluss von CGM / CSII+CGM / SUP auf Hypoglykämien mit Fokus auf schwere und nächtliche Hypoglykämien.

Die euglykämische Stoffwechselführung in der Nacht ist aufgrund des wellenförmigen basalen Insulinbedarfs besonders schwierig, und es kommt ihr zudem ganz besondere Bedeutung in der Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes zu: ein Großteil aller Hypoglykämien treten nachts auf, die meisten schweren Hypoglykämien treten nachts auf, und eine große Angst von Eltern betroffener Kinder und der Kinder und Jugendlichen selbst ist die Angst vor nächtlichen unbemerkten Hypoglykämien.

- 1.3.1.3 Verringerung der Episoden und der Zeit, die von einem Kind im hypo- oder hyperglykämischen Bereich verbracht wird.

- 1.3.1.4 Erhalt von Betazellmasse, gemessen am C-Peptid, im ersten Jahr nach Manifestation durch SUP (untersucht in der ONSET Studie).

- 1.3.1.5 Einfluss von CGM / CSII+CGM / SUP auf die allgemeine und krankheitsbezogene Lebensqualität von Kindern. Die Lebensqualität hat viele Dimensionen, die auch Ängste, speziell die Hypoglykämieangst, und psychosoziale Belastungen mit einschließt. Hinzu kommen alltagsrelevante Einflüsse wie die Verringerung der Blutglukose-Kontrollfrequenz, insbesondere der nächtlichen Blutglukosekontrollen, vor allem bei jungen Kindern.

- 1.3.1.6 Einfluss von CGM / CSII+CGM / SUP auf die Ermöglichung der Betreuung durch erwachsene Betreuungspersonen in Kindergarten, Schule und sozialem Umfeld („Betreuer der zweiten Reihe“) und damit Teilhabe an alterstypischen Aktivitäten durch die Anzeige der Glukosewerte über das CGM Gerät und den Hypoglykämiealarm (Lit. Statement ISPAD).

- 1.4 Nur gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien (insbesondere schwerer Hypoglykämien) und des HbA1c-Wertes. Auch eine getrennte Betrachtung der einzelnen Parameter muss berücksichtigt werden.

Es ist richtig, dass es ein Hauptziel der CGM-Unterstützung im Rahmen einer ICT/CSII bzw. der SUP ist, die Stoffwechsellage gemessen am HbA1c-Wert zu verbessern (bzw. einen HbA1c-Wert im Zielbereich zu halten) und dabei gleichzeitig die Anzahl der Hypoglykämien (schwere oder nächtliche oder Zeit in einer Hypoglykämie) nicht zu erhöhen oder im Idealfall sogar die Zeit im hypoglykämischen Bereich zu senken. Die Zielgrößen „Hypoglykämie“ und „HbA1c-Wert“ müssen jedoch bei Kindern auch unabhängig voneinander betrachtet werden. Die Abnahme der Episoden und der Zeit, die tags und nachts in einer Hypoglykämie verbracht wird, oder die Verhinderung schwerer Hypoglykämien (mit Bewusstseinsstrübung oder Bewusstlosigkeit oder Krampfanfall) durch ein CGM-System / eine automatische Hypoglykämieabschaltung im Rahmen der SUP oder die Verbesserung des HbA1c-Wertes allein oder die Verbesserung der Stoffwechsellage durch Verringerung der Glukosevariabilität stellen im Versorgungsalltag der pädiatrischen Diabetologie bereits einen entscheidenden Erfolg dar und verbessern dadurch deutlich das zu erwartende Outcome der jungen Patienten bezogen auf das Auftreten von diabetischen Folgeerkrankungen.

- 1.5 Kriterien für den Studieneinschluss müssen Durchführbarkeit von Studien an Kindern besonders berücksichtigen

1.5.1 Kinder, die an Typ 1 Diabetes erkrankt sind, stellen ein heterogenes Studien Klientel dar. So können schon Säuglinge und ganz junge Kleinkinder vom Typ 1 Diabetes betroffen sein, deren Insulintherapie, Zielgrößen und ausschließliche Therapieführung durch Erwachsene in den medizinischen und psychosozialen Auswirkungen weit von den korrespondierenden Kriterien an Diabetes Typ 1 erkrankter Jugendlicher oder gar Erwachsener abweichen. Kinder befinden sich in einem kontinuierlichen Wachstumsprozess, so dass die Insulindosierungen generell und insbesondere die basale Insulinversorgung ständig dem Wachstum und der Gewichtszunahme, den hormonellen Effekten und Alltagsbedingungen angepasst werden müssen. Diese Punkte erschweren die Durchführung von Studien mit langer Studiendauer.

1.5.2 In frühen Studien haben CGM-Systeme mit dickeren und steiferen Glukosesensoren der älteren Generation oft zu einer Ablehnung bei kleinen Kindern aufgrund von Schmerzen geführt (kürzere Tragedauer der CGM-Systeme), so dass die Ergebnisse bei Kindern weniger positiv ausfielen, als bei Erwachsenen. Erst Studien mit neuen Glukosesensoren, die haarfein und flexibel sind und deren Tragekomfort daher auch für Kinder akzeptabel ist, spiegeln durch die höherer Tragedauer auch entsprechende Effekte wieder. Dies muss bei der Bewertung von Studien mit berücksichtigt werden.

1.5.3 Ausschließlich RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen in die Bewertung einfließen zu lassen, würde eine massive Einschränkung der bewertbaren Studien der CGM/SUP Effekte bei Kindern und Jugendlichen und damit eine Verzerrung zu Lasten betroffener Kinder bewirken.

1.5.4 Die im vorläufigen Berichtsplan genannten Endpunkte sind in pharmakologischen Studien im Rahmen von RCTs unter Umständen mit Verblindung untersuchbar. In Studien, wo Kinder sich tagtäglich mit Insulin versorgen müssen und dafür ihren Blutglukosewert messen und bewerten und handeln müssen, ist eine RCT, die den

Einfluss eines Instruments zur Therapiesteuerung untersucht, mit Verblindung praktisch nicht durchzuführen.

- 1.5.5 Studien an Minderjährigen unterliegen besonders strengen Kriterien. Sie müssen Belastungen und Risiken für die Kinder so minimal wie möglich halten. Studien an Kindern sollten vor allem kinderrelevante Endpunkte betrachten, und dies erfolgt wenn möglich auch in RCTs, oftmals in kleineren Studienkollektiven, im Rahmen von Interventions- oder Beobachtungsstudien. Wir fordern daher, dass für Kinder und Jugendliche mit Diabetes Typ 1 und auch bei der Betrachtung von insulinpflichtigen seltenen Diabetesformen (z.B. neonataler Diabetes, Diabetes bei Mukoviszidose) unbedingt auch Studien mit niedrigerer Evidenzstufe Eingang in die Bewertung finden.

2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen zu den angemerkten Punkten

Studien, die Kinder mit Typ 1 Diabetes einschließen, müssen zur Bewertung der CGM-Technologie bzw. deren Anwendung im Rahmen einer CSII oder SUP unbedingt berücksichtigt werden. Dazu zählen:

Bergenstal RM et al for the STAR 3 Study group: Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. NEJM 2010

Diese multizentrische RCT vergleicht CSII + CGM mit einer ICT mit Insulin Aspart und Insulin Glargin bei metabolisch nicht optimal eingestellten Patienten. Es zeigte sich, dass mittels CSII + CGM der HbA1c-Wert signifikant gesenkt werden konnte, ohne das Risiko für schwere Hypoglykämien zu erhöhen.

Phillip M et al for the Consensus Forum Participants: Consensus statement. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2012.

Diese Publikation beschreibt detailliert die CGM-Technologie in ihren Anwendungsgebieten beim Kind und überprüft wichtige Endpunkte anhand der Veröffentlichungen bis 2012. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Technologie für motivierte Kinder und Jugendliche geeignet ist, die CGM-Technologie dann erfolgreich ist, wenn sie möglichst täglich getragen wird und die Familien adäquat im Einsatz dieser Geräte geschult worden sind.

Battelino T et al for the SWITCH study group: The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia 2012

Diese multizentrische RCT mit einem Cross-over Design vergleicht CSII mit und ohne CGM Unterstützung und dies jeweils mit 6 Monaten Behandlungsdauer und einer 4-monatigen Washout-Phase vor dem Cross-over. An dieser Studie nahmen Erwachsene und über 70 Kinder mit Typ 1 Diabetes teil. Diese Studie zeigt deutlich, dass unter CSII + CGM, im Vergleich zur CSII allein, der HbA1c-Wert signifikant gesenkt werden kann und zusätzlich auch die Zeit abnimmt, die im hypoglykämischen Bereich verbracht wird.

Barnard K et al: fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. BMC Pediatrics 2010

Vor allem Mütter diabeteserkrankter Kinder berichten von erheblicher Angst vor Unterzuckerungen (vor allem nachts). Diese Angst beeinflusst nicht nur die Gesundheit und die Lebensqualität der Eltern, sondern auch das Verhalten der Eltern (Anstreben einer Sicherheits-Hyperglykämie). Die Autoren schlagen vor, dass dieser Angst der Eltern durch Schulung begegnet werden soll. Schulung kann helfen, die Angst vor Hypoglykämien realistischer einzuschätzen, aber die Wahrnehmung von Angst und das Ausmaß von Angst ist nicht nur ein gelerntes, sondern partiell auch genetisch determiniertes Verhalten und wird immer wieder durch tatsächlich im Alltag erlebte und nicht vermeidbare leichte wie schwere Hypoglykämien beeinflusst. Beim Typ 1 Diabetes ist die Gefahr von tagtäglichem Hypoglykämien, tags wie

nachts, eine reale Gefahr, insbesondere, wenn die Kinder sehr klein sind und die Blutglukosewerte stark schwanken. Die Unterstützung der Therapieführung durch ein CGM-System entlastet Eltern und die Aufsichtspersonen von diabeteserkrankten Kindern, wie in mehreren Studien gezeigt werden konnte (siehe Consensus Statement).

Åsvold BO, Cognitive function in type 1 diabetes adults with early exposure to severe hypoglycemia, Diabetes Care 2010

Diese Follow-up-Studie untersuchte Patienten mit Typ 1 Diabetes nach 16 Jahren nach, die vor dem 10. Lebensjahr eine schwere Hypoglykämie erlitten hatten mit gematchten Kontrollen. Diejenigen, die früh eine schwere Hypoglykämie erlitten hatten, zeigten auch noch im Erwachsenenalter kognitive Defizite bei bestimmten Funktionen.

Tandy Aye et al: White Matter Structural Differences in Young Children With Type 1 Diabetes: A Diffusion Tensor Imaging Study. Diabetes Care 2012.

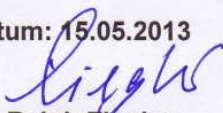
Mehrere frühere Arbeiten haben bereits eine Assoziation von Hypo- und Hyperglykämien mit neurokognitiven Defiziten bei sehr jung erkrankten Kindern mit Typ 1 Diabetes beschrieben. In dieser Studie wurde das Gehirn von Kindern mit Typ 1 Diabetes und Kontrollen mittels einer speziellen MRT Technik untersucht. Die Studie zeigt, dass sehr junge Kinder mit Typ 1 Diabetes morphologische Unterschiede in der weißen Hirnsubstanz aufweisen, und dies in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert. Die Autoren fassen die Ergebnisse so zusammen: Veränderungen in der weißen Hirnsubstanz und neurokognitive Differenzen beim Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes entstehen wahrscheinlich schon in der Kindheit. In der Studienliteratur findet sich eine Assoziation zwischen früher Diabeteserkrankung und neurokognitiven Defiziten. Einen Einfluss auf die Gehirnentwicklung sind u.a. durch chronische Hyperglykämie und Blutglukoseschwankungen möglich. Der Einfluss dieser Parameter auf die Gehirnentwicklung muss durch größere und langdauernde Studien untersucht werden und auch das Diabetesmanagement verändern. „Traditionally, the management of type 1 diabetes in young children has been to avoid hypoglycemia; however, we may need to tolerate less hyperglycemia during childhood as well.“


Fazit:

Die Beurteilung der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit oder des therapeutischen Nutzens der Kontinuierlichen Glukosemessung erfordert pädiatrische Expertise für das spezielle Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen, die eine besonders schutzwürdige Gruppe darstellen. Bereits in 2008 und erneut im April 2013 hatte das Bundesministerium für Gesundheit darauf hingewiesen, dass für die Insulinbehandlung bei Minderjährigen andere Beurteilungsmaßstäbe anzulegen sind. Gleiches gilt für die Kontinuierliche Glukosemessung. Eine entsprechende Ausrichtung muss im Berichtsplan erkennbar sein.

Für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (AGPD) und die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)

Datum: 15.05.2013


Dr. Ralph Ziegler
Sprecher AGPD


Dr. Simone von Sengbusch
Vorstandsmitglied DGKED

Literatur:

[1] Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013. T. Danne, A. Neu: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen, Kirchheim Verlag. S. 121-130

[2] STAR 3 Studie, Bergenstal RM et al, NEJM 2010

[3] SWITCH-Studie, Battelino T et al, Diabetologia 2012

[4] Tandy Aye et al: White Matter Structural Differences in Young Children With Type 1 Diabetes: A Diffusion Tensor Imaging Study. Diabetes Care 2012

[5] Åsvold BO, Cognitive function in type 1 diabetes adults with early exposure to severe hypoglycemia, Diabetes Care 2010

[6] Barnard K, et al, Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. BMC Pediatr. 2010

[7] Philip M, Danne T, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W und Battelino T, Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents, Pediatric Diabetes 2012

Anlagen:

6 Studien

A 1.4 Deutscher Diabetiker Bund e. V. (DDB)

Autoren:

Westermann, Sabine



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

Deutscher Diabetiker Bund • Goethestraße • 27 34119 Kassel

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan
/Amendment zum Berichtsplan D12-01
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Rechtsanwalt Dieter Möhler
Bundesvorsitzender



Vorab per E-Mail an : berichte@iqwig.de.

Berlin, den 17.05.2013

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG zur kontinuierliche intersti- tielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Dia- betes mellitus, D12-01

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Folgenden nehmen wir zu dem o. g. vorläufigen Berichtsplan Stellung.

Der Deutsche Diabetiker Bund e. V. sieht zunächst seine Rechtsauffassung, dass es sich vorliegend um die Bewertung eines Hilfsmittels im Rahmen einer etablierten Behandlungsmethode handelt, durch die Ausführungen des IQWiG auf den Seiten 1 bis 3 des vorläufigen Berichtsplans bestätigt. Das IQWiG beschreibt die CGM hier als ein zusätzliches Messinstrument für den Diabetiker zu Blutzuckerkontrolle. Eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist nicht erkennbar.

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: Andrea Witt
Bundesgeschäftsstelle: Goethestraße 27 • 34119 Kassel • Telefon 05 61 – 7 03 47 70 • Telefax 05 61 – 7 03 47 71
E-Mail: Info@diabetikerbund.de • Internet: www.diabetikerbund.de



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

I. Patientenrelevante Endpunkte

Wichtige patientenrelevante Endpunkte finden sich nicht bzw. nur unzureichend wieder.

1) Blutzuckerschwankungen und leichte Hypoglykämien.

Nicht nur in Bezug auf die Folgeschäden, sondern auch zum gegebenen Zeitpunkt stellt ein stark schwankender Blutzucker eine Beeinträchtigung der Fähigkeit ein normales Leben zu führen dar. Dies wird jüngst auch durch die Rechtsprechung der Sozialgerichte zur Schwerbehinderteneigenschaft bei Diabetes mellitus bestätigt.

Hierbei ist zu beachten, dass auch sogenannte leichte Hypoglykämien (z. B. Blutzuckerwert 75 mg/dl bzw. 4,2 mmol/l), die nicht den gängigen Definitionen von schweren Hypoglykämien erfüllen oder ein starker Abfall des Blutzuckers eine deutliche Beeinträchtigung der Gesundheit und der Lebensführung von betroffenen Diabetikern darstellen.

So sind z. B. leichte Hypoglykämien bei einer Autofahrt zwingend zu vermeiden. Daneben muss häufig die Arbeit unterbrochen werden und eine sogenannte Wesensveränderung bei dem Diabetiker ist zu beobachten.

Neben Hypoglykämien beeinträchtigen auch kurzfristige Hyperglykämien bei vielen Diabetikern die kognitiven Fähigkeiten erheblich.

2) HbA1C Wert Surrogat Parameter für die Entwicklung oder Verhinderung von Folgeschäden bei Diabetes mellitus Typ II

Der Nichtberücksichtigung des HbA1C Wertes bei Diabetes mellitus Typ 2 wird widersprochen. Die Nichtberücksichtigung widerspricht insbesondere auch den Ausführungen des IQWiG zum Rapid Report Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (vgl. Lit Angabe Nr 17 des vorläufigen Berichtsplans).

II. Beschränkung auf RCTs

Der Beschränkung der Untersuchung alleine auf RCTs wird ausdrücklich widersprochen.

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: Andrea Witt
Bundesgeschäftsstelle: Goethestraße 27 • 34119 Kassel • Telefon 05 61 – 7 03 47 70 • Telefax 05 61 – 7 03 47 71
E-Mail: Info@diabetikerbund.de • Internet: www.diabetikerbund.de



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

Bei der CGM handelt es sich nicht lediglich um ein Hilfsmittel zur Krankenbehandlung, sondern auch um ein Hilfsmittel zum essenziellen Behinderungsausgleich bei Diabetes mellitus Typ I.

Unabhängig davon, wie die Tauglichkeit eines Hilfsmittels zum Behinderungsausgleich zu bewerten ist, gebietet es diese Konstellation ebenso wie das Gesetz, auch Studien niedriger Evidenzklassen und insbesondere auch Einzelfallberichte, z. B. http://www.blutzucker-coach.com/erfahrung_cgms.html , zu berücksichtigen.

Zunächst ist weder dem SGB V noch der Verfo des G-BA eine ausschließliche Beschränkung auf RCTs zu entnehmen. Im Gegenteil ist stets auf die best verfügbare Evidenz abzustellen. Sofern folglich patientenrelevante Endpunkte nicht oder nur unzureichend in RCTs abgebildet werden (können), ist zu prüfen, ob auf niedrigeren Evidenzstufen weitere Ergebnisse verfügbar sind.

III. Studiendauer

Es ist nicht nachvollziehbar, wieso ausschließlich Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Monaten berücksichtigt werden sollen. Dieses Kriterium ist aus mehreren Gründen willkürlich und teilweise sogar unmöglich umsetzbar.

Studien zur Feststellung eines Nutzens der CGM bei schwangeren Diabetikerinnen können schon aus rein tatsächlichen Gründen nicht über 24 Monate durchgeführt werden.

Des Weiteren sind gerade auch in Anbetracht der Endpunkte ketoazidotisches bzw. hyperosmolares Koma; gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Wertes; Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie; sonstige unerwünschte Ereignisse; gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens) keine Gründe ersichtlich, die eine Studiendauer von mindestens 24 Monaten rechtfertigen.

Der HbA1C Wert bildet den durchschnittlichen Blutzucker der vergangenen acht bis zwölf Wochen ab. Auswirkungen der Nutzung eines CGM sind hier in der Regel unter Berücksichtigung einer Eingewöhnungsphase für den Diabetiker spätestens nach ½ Jahr festzustellen.

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: Andrea Witt

Bundesgeschäftsstelle: Goethestraße 27 • 34119 Kassel • Telefon 05 61 – 7 03 47 70 • Telefax 05 61 – 7 03 47 71

E-Mail: Info@diabetikerbund.de • Internet: www.diabetikerbund.de



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

Weitere wichtige Effekte, wie die Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien sind sogar in einem noch geringeren Zeitraum zu beobachten.

Des Weiteren ist in diesem Zusammenhang auch die aktuelle Genehmigungspraxis für Insulinpumpen in der GKV zu berücksichtigen. Die Genehmigung erfolgt hier derart, dass dem Diabetiker zunächst die Insulinpumpe für eine Erprobungsphase von vier Monaten zur Verfügung gestellt wird. Nach Ablauf dieser Zeit wird der Erfolg der Insulinpumpennutzung erneut unter Beachtung der Blutzuckertagebücher und der HbA1C Wertes beurteilt und entweder eine Fortsetzung der Insulinpumpennutzung oder eine Beendigung empfohlen.

Arbeitshilfe Insulinpumpentherapie – Begutachtungsschema für den MDK-Gutachter als **Anlage**

Dieser Aspekt spricht ebenfalls dafür, dass auch Studien von einer Dauer weit unterhalb von 24 Monaten zu berücksichtigen sind, da das (Erfolgs-) Ergebnis vergleichbar ist.

Eine Studiendauer von mindestens 24 Monaten ist auch in Anbetracht der ständigen technischen Weiterentwicklung der CGM Systeme nicht realistisch. In den letzten Jahren hat sich so verhalten, dass ca. alle drei Jahre ein neues Messsystem auf den Markt gekommen ist. Es kann in diesem Zusammenhang nicht erwartet werden, dass Studien von mindestens 24 Monaten durchgeführt werden.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Sabine Westermann

A 1.5 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)

Autoren:

Acikgöz, Öslem

Dillmeyer, Stefanie

Neumeyer-Gromen, Angela

Schlottmann, Nicole



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Berichtsplan < D12-01 >
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

- vorab per E-mail und Fax -

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
NM/V					VW				
VQ					GÖ				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

Bundesverband
der Krankenhausträger
der Bundesrepublik
Deutschland

Unser Zeichen

Telefon

Durchwahl

16.05.2013

EINGEGANGEN

21. Mai 2013

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum vorläufigen Berichtsplan D12-01 „Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, 1. SGB V am 22.11.2012 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus beauftragt.

Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der Methode nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) und § 135 SGB V (Methodenbewertung ambulant) darstellen.

Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewendet werden oder angewendet werden sollen, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) als eine Trägerorganisation des G-BA nimmt zum vorliegenden Berichtsplan des Instituts wie folgt Stellung:

1. Die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf Studien der Evidenzstufen I halten wir für nicht sachgerecht und nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Daher hat die DKG bei der Auftragserteilung einer Einschränkung auf Studien der Evidenzstufe I auch nicht zugestimmt. Zu dieser Problematik haben wir bereits mehrfach im Rahmen von Stellungnahmen u. a. zur allgemeinen Methodik des Instituts hingewiesen. Die Einschränkungen führen gerade auch in diesem Fall dazu, dass ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse von vornherein ausgeschlossen bleibt. Damit kann insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen

Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 22.11.2012 ist, nicht sachgerecht erfolgen.

2. Die von Ihnen vorgenommene Einschränkung, dass ein Zusatznutzen sich nicht auf Basis der Zielgrößen „interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand“ sowie „Zufriedenheit der Patienten“ ergeben kann (S.7), ist für uns nicht nachvollziehbar und wird von uns als nicht sachgerecht beurteilt. Selbstverständlich kann sich bei ansonsten gleichwertigen Studienergebnissen ein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichsintervention für den Patienten ergeben. Dies kann z. B. bei höherer Anwenderfreundlichkeit oder geringerer Invasivität der Fall sein.
3. Ebenso nicht nachvollziehbar ist die Festlegung der Studienmindestdauer von 24 Wochen (Seite7). Für eine Erläuterung, auf Grundlage welcher Erkenntnisse diese zeitliche Beschränkung beruht, wären wir Ihnen dankbar.
4. In Bezug auf Meta-Analysen liegt laut aktuellem „Cochrane Handbook for Systematic Reviews Version 5.1.0“ Random-Effects-Modellen die Annahme zugrunde, dass es sich um systematische Unterschiede bei den Einzeleffekten der eingehenden Studien handelt (Heterogenität). Den Fixed-Effects-Modellen hingegen liegt die Annahme zugrunde, dass es keine systematischen Unterschiede gibt, d.h. die Unterschiede rein zufällig sind und von guter Vergleichbarkeit auszugehen ist (Homogenität). Die Unterscheidung zwischen Annahme und Bezeichnung der Modelle wird in Ihrem Berichtsplan nicht deutlich. Nach Cochrane Handbook ist es in Metaanalysen zudem grundsätzlich erstrebenswert mit Fixed-Effects- Modellen zu arbeiten, die von Homogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ausgehen, um nicht „Äpfel mit Birnen“ zu vergleichen. Zur Prüfung der Stabilität des Gesamteffekts können im Rahmen von Sensitivitätsprüfungen dann auch Random-Effects-Modelle untersucht werden. Darüber hinaus ist es in heterogenen Studiensituationen eine von verschiedenen möglichen Strategien, mit Random-Effects-Modellen zu arbeiten. Da Sie sich nicht der gebräuchlichen internationalen Terminologie bedienen (S.11/12), geht aus Ihrem Berichtsplan leider nicht eindeutig hervor, welches der beiden Modelle Sie in welcher Situation anzuwenden planen.
5. Ebenso können neben anderen methodischen und inhaltlichen Kriterien Studien mit höheren Lost-To-Follow-Up-Anteilen im Rahmen der Sensitivitätsprüfung Eingang in die meta-analytische Auswertung finden (S.11).
6. Prinzipiell ist anzumerken, dass es immer einer inhaltlichen Diskussion bedarf, um die Heterogenität von Studienergebnissen im Rahmen von Meta-Analysen zu bewerten - wie z.B. in Bezug auf verschiedene Populationen, Interventionen, Settings etc., die Studienunterschiede erklären könnten. Statistische Prüfungen sind lediglich als Ergänzung zu betrachten. Ihre Festlegung von $p \geq 0,2$ für Heterogenitätstests ist für uns vor dem Hintergrund, dass im Cochrane Handbook selbst ein $p \geq 0,1$ nur in Ausnahmefällen als sinnvoll angesehen wird, während der übliche Wert $p \geq 0,05$ beträgt, nicht nachvollziehbar.
7. Wir begrüßen, dass Sie die perinatale und neonatale Mortalität und Morbidität des Kindes bei schwangeren Patientinnen als zusätzliche Endpunkte verwenden wollen. Zusätzlich zu den Verletzungen des brachialen Plexus möchten wir anregen, die postnatale Stoffwechsellage des Kindes explizit zu betrachten

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Berichtsplans und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im

Übrigen behalten wir uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen.

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
Im Auftrag



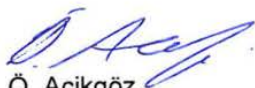
Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin



S. Dillmeier
Referentin
Dezernat Medizin



Dr. PH A. Neumeyer-Gromen
Referentin
Dezernat Medizin



Ö. Acikgöz
Referentin
Dezernat Medizin

A 1.6 Dexcom (Nintamed GmbH & Co. KG)

Autoren:

Messer, Rudolf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/IQWiG
Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan / Amendment zum Berichtsplan

Auftragsnummer: D12-01

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten zur
Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Im Namen von
David A. Price, MD
Executive Director Clinical Affairs
Dexcom, Inc

Übersetzt und eingereicht von Dr. Rudolf Messer, Geschäftsführer Nintamed GmbH & Co.
KG, Carl-Zeiss-Str. 31, 55129 Mainz. Nintamed ist der exklusive Vertriebspartner für das
DexCom G4-System (Stand-alone) in Deutschland

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

hiermit möchten wir unsere Kommentare zum vorläufigen Berichtsplan der
Kontinuierlichen Glukosemessung mit Real-Time-Systemen einreichen.

Neue Technologien und innovative Behandlungsmethoden stellen insulinabhängigen
Diabetespatienten die Möglichkeiten zur Verfügung, sicherer und effektiver mit ihrer
Erkrankung umzugehen. Eine dieser neuen Technologien stellt die kontinuierliche
Glukosemessung mit Real-time – Systemen dar (rt-CGM). Zahlreiche Studien und
Metaanalysen haben gezeigt, dass der Einsatz von rt-CGM die Stoffwechselkontrolle
sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes
verbessert, die mit ICT behandelt werden.

In zahlreichen der randomisierten, kontrollierten Studien wurden die signifikanten,
klinischen Verbesserungen des Stoffwechsels allerdings nur bei Patienten beobachtet, die
ihr Real-time-Gerät mindestens an sechs Tagen pro Woche getragen hatten. Dies ist
nicht anders als bei der Diabetestherapie selbst. Wenn man eine gute Therapie nicht
anwendet, stellt sich der Erfolg auch nicht ein.

Verschiedene Faktoren üben Einfluss auf die regelmäßige und dauerhafte Anwendung von
rt-CGM aus. So sind Genauigkeit und Zuverlässigkeit von rt-CGM-Systemen für die
Wertschätzung des Patienten von zentraler Bedeutung.

Der Patient wird einem Gerät, das ungenau und nicht zuverlässig genug ist, kein
Vertrauen schenken. Dementsprechend wird sich die Tragedauer reduzieren und die vom
rt-CGM-System angezeigten Werte werden für die Therapieentscheidung des Patienten
keine Rolle mehr spielen. Ebenfalls von großer Bedeutung ist die Anwenderfreundlichkeit

des rt-CGM-Systems. Ist das System schwer zu bedienen und nicht gut zu tragen, wird auch die Anwendungsdauer dadurch beeinträchtigt.

Dagegen wird ein rt-CGM-System, welches eine hohe Genauigkeit und Zuverlässigkeit aufweist sowie sich einfach bedienen und tragen lässt, das Vertrauen des Patienten beträchtlich erhöhen. Dementsprechend würde sich auch die Tragedauer verlängern und der klinische Nutzen für den Patienten erhöhen.

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass sich heute keines der in den randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien eingesetzten rt-CGM-Systeme mehr im Handel befindet. All diese Real-Time-CGM-Systeme sind zwischenzeitlich in Europa durch neue und verbesserte Systeme abgelöst worden, die eine deutlich höhere Genauigkeit aufweisen, sich einfacher bedienen und besser tragen lassen. Entsprechend bilden die vorliegenden Studien und Meta-Analysen den Wert der heutigen Systeme in zu geringem Maße ab.

Wir fügen unserem Kommentar ein Manuskript bei, welches zur Publikation in der Zeitschrift „Diabetes Technology und Therapeutics“ angenommen wurde und demnächst in Druck geht. Die Arbeit soll die rapide Geschwindigkeit in der Innovationkraft und einhergehenden Verbesserungen der rt-CGM-Systeme aufzeigen. Dies wird deutlich in der Verbesserung von der dritten Generation, dem Dexcom Seven Plus, zum heute erhältlichen Produkt, dem Dexcom G4 – System.

So konnte beim Dexcom G4- die Leistungsfähigkeit deutlich verbessert werden: die Messungen zeigen eine deutlich höhere Genauigkeit und Zuverlässigkeit über die gesamte Tragedauer. Auch konnte der Anteil der Sensoren mit geringerer Qualität signifikant verringert werden. Das Dexcom G4-System ist einfach in der Anwendung und lässt sich gut tragen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass in den JDRF-Landmarkstudien noch die zweite Generation, nämlich der Dexcom Seven, eingesetzt wurde.

So möchten wir Sie ersuchen, im Rahmen Ihrer Untersuchung der kontinuierlichen, interstitiellen Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten die hohe Entwicklungs- und Verbesserungsgeschwindigkeit in diesem Bereich zu berücksichtigen, die unseres Erachtens mit einem Medikament zur Diabetesbehandlung nicht vergleichbar ist, da dieses einen sehr langen Lebenszyklus umfasst.

Vielen Dank.

Mit freundlichen Grüßen

David A. Price, MD
Executive Director Clinical Affairs
Dexcom, Inc

A 1.7 Medtronic GmbH

Autoren:

Frisch, Wolfgang



Medtronic GmbH • Postfach 1444 • 40639 Meerbusch

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen

- Stellungnahme zum vorläufigen
Berichtsplan/Amendment zum Berichtsplan
[D-12] Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung
(CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem
Diabetes mellitus

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

Im Mediapark 8
50670 Köln

Wolfgang Frisch
Direktor Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik,
Corporate-Account-Management
Geschäftsführer

Medtronic GmbH

40670 Meerbusch • Earl-Bakken-Platz 1

40639 Meerbusch • Postfach 1444

Telefon 02159/8149- [REDACTED] • Telefax 0211/52703- [REDACTED]

E-Mail: [REDACTED]

Internet: www.medtronic.de

www.medtronic-reimbursement.de

Meerbusch, den 24.05.2012

**Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/Amendment zum Berichtsplan
[D-12] Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei
insulinpflichtigem Diabetes mellitus**

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

zum oben genannten Auftrag des GBA an das IQWiG nehmen wir im folgenden Stellung.

0. Vorbemerkung

Im Jahre 2008 hat die Medtronic GmbH die Aufnahme für ein Medizinprodukt zur CGM Real-Time-Messung in das Hilfsmittelverzeichnis beantragt. Während der Prüfung dieses Antrags wurde im Jahr 2009 ein weiterer Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis gestellt. Im zweiten Fall für eine Insulinpumpe mit CGM-Funktion als integriertes System. Neben der Anzeige der CGM Werte verfügt die Pumpe über erweiterte technische Funktionen auf Basis der CGM Sensorwerte. Im Zuge dieser beiden Verfahren wurde seitens des GKV Spitzenverbandes CGM als eine Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode eingestuft. Im Nachgang zu diesen Antragsverfahren wurde der GBA vom GKV-Spitzenverband gebeten eine Bewertung der Methode CGM durchzuführen. Somit liegt dem nun laufenden Verfahren zur Bewertung der CGM Realtime Messung die Beantwortung des durch die Medtronic GmbH gestellten Antrages auf Listung eines integrierten CGM-Insulinpumpen-Systems (Produktname integriertes Paradigm @VEO™ System) in das Hilfsmittelverzeichnis zugrunde.

In den vergangenen 4 Jahren hat sich die Nutzung von CGM-Sensoren in Kombination mit einer Insulinpumpe unter dem Begriff „sensorunterstützte Pumpentherapie“ (SuP) etabliert.

[REDACTED]
Geschäftsführung: Christian Weinrank (Vorsitzender), Wolfgang Pricken, Wolfgang Frisch



1. Berücksichtigung von sensorunterstützter Pumpentherapie und integrierte Systeme im Berichtsplan

Der vorläufige Berichtsplan lässt die zwischenzeitlichen Entwicklungen in der Diabetestherapie unberücksichtigt. Es fehlt an einer Berücksichtigung der SuP und integrierter Systeme in Abschnitt 2 "Ziel der Untersuchung", Abschnitt 4.1.2 "Prüf- und Vergleichsintervention" oder Abschnitt 4.4.4 "Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikationen".

Integrierte Systeme nutzen ebenfalls Real Time CGM, verzichten aber auf ein ergänzendes Display, sondern nutzen hierfür das Display der Insulinpumpe. Das Messprinzip in der interstitiellen Flüssigkeit und die Messhäufigkeit sind identisch mit stand-alone Real-Time-Messgeräten ohne Insulinpumpenfunktion.

Integrierte Systeme können neben der reinen Anzeige des CGM-Messwertes zusätzlich in der Lage sein, die Insulinabgabe durch die Insulinpumpe zu unterbrechen, wenn bei Unterschreitung eingestellter Grenzwerte und nachdem trotz mehrmaliger akustischer Hinweise eine Reaktion des Patienten ausbleibt. Dadurch wird die weitere Absenkung des Blutzuckerspiegels verhindert und eine drohende Hypoglykämie vermieden.

Im finalen Berichtsplan sind vom IQWiG daher die SuP und integrierte Systeme aus CGM Sensor und Insulinpumpe zu berücksichtigen.

2. HbA1c als patientenrelevanter Endpunkt HbA1c ist ein relevanter Surrogat Endpunkt

Die häufig auftretenden schwerwiegenden Folgen von Diabetes mellitus, in Form von chronischen Komplikationen haben maßgeblichen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten, sowie auf die Gesundheitskosten.^[1] Daten aus Langzeitstudien zeigen, dass ein durch intensiviertere Behandlung verbesserter HbA1c Wert den Ausbruch von mikrovaskulären Komplikationen und kardiovaskulären Folgeerkrankungen verhindern oder zumindest verlangsamen kann. Dies führt zu einer geringeren Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten^{[1][2][3][4][5][6][7]}. Die DCCT-Studie^[2] für Diabetes mellitus Typ1 Patienten und die UKPDS-Studie^[3] für Diabetes mellitus Typ 2 Patienten zeigen, dass das HbA1c Niveau mit dem Auftreten und dem Fortschreiten von mikrovaskulären Komplikationen korreliert.

^[1] Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996 Jun;25(2):243-54.

^[2] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *NEJM.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.

^[3] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *NEJM.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.

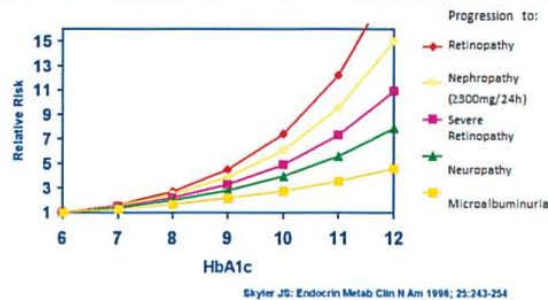
^[4] Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003 Oct 22;290(16):2159-67.

^[5] Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *NEJM.* 2000 Feb 10;342:381-389.

^[6] Nathan DM, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *NEJM.* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.

^[7] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.

DCCT: Relative Risk of Progression of Diabetic Complications by Mean HbA1c



Die DCCT-Studie war eine in großem Maßstab angelegte prospektive Studie zum Vergleich von intensivierter glykämischer Therapie versus konventioneller Therapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. In der Studie eingeschlossene Patienten wurden im Mittel 6,5 Jahre mit intensivierter Therapie oder konventioneller Therapie behandelt. In der nachfolgenden EDIC-Studie^[4] wurden die DCCT Patienten weitere 11 Jahre beobachtet. Die Patienten, die im Rahmen der DCCT-Studie eine intensiviertere Therapie erhielten wurden angewiesen, diese im Rahmen der EDIC-Studie weiterzuführen^{[4][5][6]}. Ähnliche Ergebnisse wie die EDIC-Studie zeigte die UKPDS-Studie^[3], die als prospektive Studie über 10 Jahre intensiviertere Therapie versus konventioneller Therapie bei neu-diagnostizierten Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchte. Die Evidenz aus beiden Studien legt nahe, dass eine HbA1c Reduktion erheblich die Inzidenz Diabetes bezogener Komplikationen senkt und die Lebenserwartung erhöht^{[1][2][3][4][5][6][7]}.

Mit den vorliegenden Studien erfüllt der HbA1c zwei Forderung, um als akzeptierter und valider patientenrelevanter Endpunkt zu gelten^[8]:

- Die epidemiologische Evidenz hat konsistent gezeigt, dass Veränderungen im Surrogat Endpunkt HbA1c qualitativ und quantitativ mit Veränderungen der patientenrelevanten Endpunkte mikro- und makrovaskulärer Komplikationen verbunden ist.

[1] Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996 Jun;25(2):243-54.

[2] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. NEJM. 1993 Sep 30;329(14):977-86.

[3] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. NEJM. 1993 Sep 30;329(14):977-86.

[4] Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA. 2003 Oct 22;290(16):2159-67.

[5] Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. NEJM. 2000 Feb 10;342:381-389.

[6] Nathan DM, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. NEJM. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.

[7] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.

[8] Mangiapane S, et al. Use of Surrogate Endpoints in HTA. GMS Health Technol Assess. 2009 Aug 26; 5; Doc 12.

- Es existiert Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien, die zeigt, dass eine Intervention des Surrogats HbA1c zu gleichgerichteten Veränderungen in den patientenrelevanten Endpunkten führt.

Zulassungsbehörden akzeptieren HbA1c als validen Endpunkt für Folgen von Hyperglykämie und den langfristigen mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes.

Die folgenden Zitate untermauern die Akzeptanz des HbA1c bei Zulassungsbehörden für Arzneimittel und Medizinprodukte:

- Die European Medicines Agency (EMA) hat in ihren Leitlinien „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus“ folgenden Beschluss festgehalten^[9]:

“Glycohaemoglobin (HbA1C) is the most widely accepted measure of overall, long-term blood glucose control in patients with diabetes. It reflects the mean glucose concentration over the past 2-3 months. Reduction of HbA1C is known to reduce the long-term risk of development of microvascular complications. Therefore, HbA1c is an appropriate primary endpoint to support a claim based on glycaemic control”

- In den USA wird der HbA1c von der zuständigen Food and Drug Administration (FDA) akzeptiert. In den Industrieleitlinien des Center for Drug Evaluation and Research (CDER) heißt es^[10]:

“Reductions in HbA1c directly reflect improvements in glycemic control. Therefore, HbA1c is considered a well-validated surrogate for the short-term clinical consequences of hyperglycemia and long-term microvascular complications of diabetes mellitus.”

Zusätzlich stellt die FDA fest:

“This surrogate endpoint [HbA1c] reflects a beneficial effect on the immediate clinical consequences of diabetes (hyperglycemia and its associated symptoms) and lowering of HbA1c is reasonably expected to reduce the long-term risk of microvascular complications”

“For purposes of drug approval and labeling, final demonstration of efficacy should be based on reduction in HbA1c (i.e., HbA1c is the primary endpoint of choice, albeit a surrogate), which will support an indication of glycemic control”

Damit wiederfährt dem HbA1c bei Zulassungsbehörden eine entsprechende Würdigung als patientenrelevanter Endpunkt.

^[9] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 2012..

^[10] (10) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type Diabetes. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug, Evaluation and Research (CDER). Dec 2008

Für Diabetes Management und Therapieentscheidungen ist der HbA1c Wert in nationalen und internationalen Leitlinien, einschließlich Deutschland, aufgenommen

Leitlinien sollen den Ärzten Unterstützung und Orientierung bei der Behandlung ihrer Patienten bieten. Daher sind Leitlinien darauf ausgerichtet den aktuellen Standard der Therapie wieder zu geben. Die deutschen Leitlinien zur Behandlung des Diabetes berücksichtigen den HbA1c. Zur Unterstützung dieser Aussage dienen die folgenden Auszüge aus den Leitlinien^[11]:

„Die Definition und Kontrolle der unmittelbaren Therapieziele ist dagegen über den HbA1c-Wert möglich, der sich in einer großen randomisierten Studie als zuverlässiger Surrogatparameter eines geringeren Risikos für diabetesbedingte mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes erwiesen hat.

„Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll zur Vermeidung von mikroangiopathischen und neuropathischen Folgekomplikationen ein HbA1c-Zielwert in der Nähe des Normbereiches angestrebt werden, womit ein Wert < 7,0-7,5 % bzw. 53–58 mmol/mol gemeint ist.

„Folgepublikationen (aus der EDIC-Studie) zeigen, dass das Risiko für diabetesbedingte Langzeitkomplikationen bei der Gesamtgruppe, die ehemals für die intensiviertere Therapie randomisiert worden war, statistisch signifikant geringer liegt, als bei der Gruppe mit konventioneller Therapie. Dies betrifft mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. [White et al. 2008 EK III; Nathan et al. 2005 EK IIb; de Boer et al. 2008 EK Ib und EK IIa; Cleary et al. 2006 EK III; Pop-Busui et al. 2009 EK IIb]“

Diese Auffassungen teilen internationale Leitlinien Autoren ebenfalls^{[12][13][14][15][16]}.

Der HbA1c ist ein geeigneter Surrogatendpunkt, der im finalen Berichtsplan im Abschnitt 4.1.3 „Patientenrelevante Endpunkte“ zu berücksichtigen ist.

^[11] Deutsche Diabetes Gesellschaft. Therapie des Typ-1-Diabetes. S3-Leitlinie. 2011 Sep; Version 1.0.

^[12] National Institute for Health and Care Excellence. CG15. Type 1 diabetes in children, young people and adults. London. 2004; last updated Mar 2010.

^[13] Perk J, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701.

^[14] Australian Diabetes Association. Australian Diabetes Society Position Statement : Individualization of HbA1c Targets for Adults with Diabetes Mellitus. 2009 Sep.

^[15] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013;37(suppl 1):S1-S212

^[16] Ryden L, et al. Guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. Eur Heart J. 2007;28(1):88–136.

3 Verblindung bei randomisierten Studien zu Medizinprodukten

Im Abschnitt 4.3 „Informationsbewertung“ wird bei der Bewertung des Verzerrungspotentials die Verblindung von Patienten und Behandler als Merkmal gefordert.

Die Verblindung von randomisierten Studien zu Medizinprodukten ist schwieriger umsetzbar als solche für Medikamente. Darauf weist auch die Erweiterung des CONSORT Statement für nicht-pharmakologische Studien hin^[17].

Da die Anzeige des gemessenen CGM-Wertes und ggf. Signalisierung bei Erreichen von voreingestellten Schwellenwerten den ureigenen Sinn und Zweck der Messung darstellt und so den Patienten zur frühzeitigen Reaktion und Anpassung seiner Therapie auffordert, würde hier eine Verblindung von Studien keinen Sinn machen. Die Verblindung führt in diesen Fällen zu einem Ausschalten der Studienintervention CGM in Real-Time.

Zusätzlich ist die notwendige Interaktion zwischen Patient und dem Medizinprodukt zu beachten. Der Patient ist aufgefordert auf die angezeigten Werte und Alarme zu reagieren. Dies stellt einen wesentlichen Unterschied zu Studien mit Medikamenten mit entsprechendem Einfluss auf das Studiendesign dar^[18]. Im Übrigen würde eine Verblindung auch dem späteren Einsatz im Versorgungsalltag widersprechen.

Die Forderung der Verblindung sollte im finalen Berichtsplan der Gesamtumstände des Einsatzes angepasst und die Möglichkeiten von CGM berücksichtigt werden.

Freundliche Grüße



Wolfgang Frisch
Direktor
Gesundheitsökonomie, -Politik
Geschäftsführer

^[17] CONSORT Group. Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment :Explanation and Elaboration. Annual Intern Med. 2008;148:295-309.

^[18] Drummond, M., et al. Economic Evaluation for Devices and Drugs—Same or Different? Value in Health. 2009;12: 402–404.

Literatur

- [1] Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996 Jun;25(2):243-54.
- [2] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *NEJM.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
- [3] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- [4] Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003 Oct 22;290(16):2159-67.
- [5] Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *NEJM.* 2000 Feb 10;342:381-389.
- [6] Nathan DM, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *NEJM.* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
- [7] Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2002 May 15;287(19):2563-9.
- [8] Mangiapane S, et al. Use of Surrogate Endpoints in HTA. *GMS Health Technol Assess.* 2009 Aug 26; 5; Doc 12.
- [9] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 2012..
- [10] US Food and Drug Administration. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type Diabetes. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Dec 2008
- [11] Deutsche Diabetes Gesellschaft. Therapie des Typ-1-Diabetes. S3-Leitlinie. 2011 Sep; Version 1.0.
- [12] National Institute for Health and Care Excellence. CG15. Type 1 diabetes in children, young people and adults. London. 2004; last updated Mar 2010.
- [13] Perk J, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701.
- [14] Australian Diabetes Association. Australian Diabetes Society Position Statement: Individualization of HbA1c Targets for Adults with Diabetes Mellitus. 2009 Sep.
- [15] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 1):S1-S212
- [16] Ryden L, et al. Guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2007;28(1):88-136.

[17] CONSORT Group. Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment :Explanation and Elaboration. Annual Intern Med. 2008;148;295-309.

[18] Drummond, M., et al. Economic Evaluation for Devices and Drugs—Same or Different? Value in Health. 2009;12: 402–404.

A 1.8 Roche Diagnostics Deutschland GmbH

Autoren:

Berndt, Karsten

Herrmann, Anja Karina

Weissmann, Joerg



**Roche Diabetes Care Stellungnahme zu dem
Berichtsplan über die kontinuierliche interstitielle
Glukosemessung (CGM) mit Real-time
Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes
mellitus
des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)**

Dr. Joerg Weissmann

Head of Medical Affairs & Quality Management EMEA/LATAM

Roche Diagnostics Deutschland GmbH

DCEMI...6195

Sandhofer Straße 116

68305 Mannheim / Germany

Phone: [REDACTED]

Mobile: [REDACTED]

mailto: [REDACTED]

www.accu-chek.de

ACCU-CHEK®



ACCU-CHEK®

Inhaltsverzeichnis

1	Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.....	5
1.1	Evidenz-basierte Medizin bei kontinuierlicher interstitielle Glukosemessung mit Real-time Messgeräten (rtCGM) bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus.....	5
1.1.1	Technische Besonderheiten von rtCGM	5
1.1.2	Allgemeine Besonderheiten der Evaluation von rtCGM.....	7
1.1.3	Kommentare zum Berichtsplan im Einzelnen.....	7
1.1.3.1	Hintergrund	7
1.1.3.2	Patientenrelevante Endpunkte	8
1.1.3.3	Komponenten der Prüfintervention.....	9
1.1.3.4	Studientypen	10
1.1.3.5	Meta-Analysen	11
1.1.3.6	Beurteilung klinischer Relevanz	11
2	Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige Fragestellungs-bezogene Eignung und Validität	12

Abkürzungsverzeichnis

AHRQ	Agency for Healthcare Research & Quality
BGSM	Blutglukoseselbstmessung
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CVZ	College voor zorgverzekeringen
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
DCT/EDIC	The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
FDA	Food and Drug Administration
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA1c	Hämoglobin A1c
MARD	mean absolute relative difference
mg/dL	Milligramm pro Deziliter
MRC	Medical Research Council
RCT	Randomized controlled trial
rtCGM	Real-time Continuous Glucose Monitoring
SMBG	Self-monitoring of Blood Glucose

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

1.1 Evidenz-basierte Medizin bei kontinuierlicher interstitielle Glukosemessung mit Real-time Messgeräten (rtCGM) bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

1.1.1 Technische Besonderheiten von rtCGM

Roche Diagnostics Deutschland GmbH möchte das Institut ermutigen, den Besonderheiten von rtCGM im Rahmen des Berichtsplanes und vor allem Abschlussbericht in starkem Ausmaß zu berücksichtigen. Besonders im Bereich nicht-pharmazeutischer Interventionen kommt im Rahmen der evidenz-basierten Medizin in besonderem Maße darauf an, die publizierte Wissenschaft mit angemessenen medizinischem Sachverstand zu kombinieren (College voor zorgverzekeringen CVZ 2010)¹ sowie die Gegebenheiten der evaluierten Technologie angemessen zu würdigen.

Für die Nutzenbewertung des IQWiG ist aus Sicht der Roche Diagnostics Deutschland GmbH insbesondere die Beschreibung der Technologien und ihren Charakteristika z.B. auch im Sinne des EUnetHTA Core Models (EUnetHTA) von Bedeutung, da es sich um einen Bereich handelt der sich technologisch schnell entwickelt.

Hierbei erachtet Roche Diagnostics die folgenden Punkte für maßgeblich:

- Die Wirksamkeit von CGM Systemen hinsichtlich einer HbA1c-Senkung ist mit deren Tragedauer (Adhärenz) assoziiert (Pickup, Freeman et al. 2011). Eine geringe Messgenauigkeit und damit verbundene hohe Rate an falsch-positiven Alarmen stellt eine

¹Auszüge aus CVZ 2010, : Kontinuierliche Glukose-Monitorierung:

http://cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/standpunten/2010/sp1011+continue+glucose+monitoring.pdf (letzter Zugriff 17.5. 2013), S. 9: Um festzustellen, ob die Behandlung das Kriterium erfüllt, auf dem neuesten Stand von Wissenschaft und Praxis zu sein, folgt das CVZ den Prinzipien evidenzbasierter Medizin (EBM), wie in dem Bericht 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (Beurteilung zum Stand von Wissenschaft und Praxis) (CVZ 2007, Veröffentlichung Nummer 254) ausgeführt. Ausschlaggebend für diese Entscheidung ist die Tatsache, dass EBM die beiden im Kriterium enthaltenen Elemente, Wissenschaft und Praxis, kombiniert, die gemeinsam einen integrierten gesetzlichen Maßstab bilden. Neben der internationalen Literatur wird auch die veröffentlichte Expertenmeinung berücksichtigt.

Die EBM-Methode stellt 'die sorgfältige, explizite und rationale Nutzung der gegenwärtig besten Evidenz' in den Fokus. Evidenzbasiert bedeutet nicht, dass für alle medizinischen Interventionen eindeutige Beweise bzw. harte Fakten vorliegen müssen, sondern vielmehr, dass verfügbare Evidenz systematisch ausgewählt und strukturiert gewichtet und eingesetzt wird. Kernpunkt der Methode ist, dass der medizinwissenschaftlichen Information, die ausgewählt wurde, ein Grad an Evidenz beigemessen wird (Beimessung von "Evidenzstufen"), wodurch eine Evidenz-Hierarchie entsteht. Das Kardinalprinzip der EBM ist außerdem, dass die stärkere Evidenz grundsätzlich die schwächere verdrängt.

Das CVZ folgt bei seiner Beurteilung den Regeln der EBM-Methode. Wichtig hierbei ist die systematische Suche, Beurteilung und Klassifizierung von medizinwissenschaftlicher Literatur. Grundsätzlich müssen für ein positives Urteil über die Wirksamkeit einer Intervention medizinwissenschaftliche Daten mit höchstmöglicher Beweiskraft vorliegen. Mit guten Argumenten kann diese Forderung außer Acht gelassen werden."

Ursache für eine schlechte Adhärenz da (Hermanides, Phillip et al. 2011; Ramchandani, Arya et al. 2011).

- Für die erste Generation zugelassener Medtronic und Dexcom CGM Systeme wurde eine Messgenauigkeit, ausgedrückt als eine mittlere absolute relative Differenzen (MARD) über den gesamten Messbereich gegenüber einer Vergleichsmethode, von 19,7% (Medtronic) beziehungsweise 26,0% (Dexcom), und 12,8% (Abbott) berichtet (Gifford R 2013).
- Seit der ersten Generation von CGM Sensoren gab es für alle drei Systeme Verbesserungen hinsichtlich der Messgenauigkeit. Ein Vergleich der drei im Jahre 2010 in den USA kommerziell erhältlichen Systeme wurde von Damiano et al. durchgeführt. Die Autoren berichten von einer überlegenen Messgenauigkeit des Abbott Navigators (MARD über den gesamten Glukosebereich $11,8 \pm 3,8\%$) im Vergleich zu dem getesteten Medtronic Guardian Real-Time CGMS und dem Dexcom Seven Plus (MARD über den gesamten Glukosebereich $20,2 \pm 6,8\%$ bzw. $16,5 \pm 6,7\%$) (Damiano, El-Khatib et al. 2013).
- Bei der Bewertung der Messgenauigkeit von CGM Systemen werden drei Bereiche unterschieden:
 - Der gesamte Messbereich (40 – 400 mg/dL),
 - der hypoglykämische Messbereich (< 70 mg/dL),
 - und die Bereiche einer sich schnell ändernden Glukosekonzentration.
- Generell ist die Messgenauigkeit von CGM Systemen im klinisch relevanten hypoglykämischen Bereich am geringsten (Zijlstra, Heise et al. 2013), was dazu führen kann, dass Hypoglykämien nicht detektiert werden. Zijlstra et al. untersuchten die Messgenauigkeit des Medtronic Guardian Real-Time CGM Systems und dessen Eignung zur Detektion von Hypoglykämien. Die MARD über den gesamten Messbereich betrug 16,7% und im hyperglykämischen Bereich 38,8% verglichen mit einer Labormethode. Mehr als die Hälfte der wahren Hyperglykämien wurden dabei nicht detektiert und mehr als die Hälfte der Hypoglykämie-Alarme waren falsch (Rate falsch positiver Alarme: 53,3%) (Zijlstra, Heise et al. 2013).
- Den größten Fortschritt hinsichtlich der Qualität der Glukosemessung wurde mit der neuesten Generation Dexcom CGM Sensoren erreicht, dem G4 Platinum, der in 2012 zugelassen wurde. Gemäß Dexcom beträgt die MARD über den gesamten Messbereich 14,1% im Vergleich zur Labormethode (YSI Glucose Analyzer) und 12,6% im Vergleich zur Blutzuckerselbstkontrolle (Dexcom).
- Nach unserem Kenntnisstand gibt es keine RCT Evidenz (oder Outcome-Studien) mit einem CGM System der neuesten Generation (insbesondere nicht Dexcom G4 Platinum). Die Mehrheit der RCTs zur Wirksamkeit von CGM (Yeh, Brown et al. 2012) wurde mit früheren Generationen von Medtronic oder Dexcom CGM Sensoren durchgeführt (Deiss, Bolinder et al. 2006; Hirsch, Abelseth et al. 2008; O'Connell, Donath et al. 2009; Raccach, Sulmont et al. 2009). Wir erwarten eine deutliche Verbesserung der Evidenzlage, sobald zusätzliche Evidenz mit Sensoren der letzten Generation zur Verfügung steht.
- Ferner sind CGM-Geräte nicht dazu vorgesehen, SMBG zu ersetzen (Dexcom).

- Schlussfolgerung: Eine häufige Aktualisierung der geplanten Nutzenbewertung erscheint aufgrund der technologischen Grundlagen sinnvoll (Fabiato, Buse et al. 2009), vor allem sobald klinische Evidenz zu den aktuellen CGM Systemen verfügbar ist. Insbesondere die Messgenauigkeit im klinisch relevanten hypoglykämischen Bereich sollte dabei Beachtung finden.

1.1.2 Allgemeine Besonderheiten der Evaluation von rtCGM

Drummond und Griffin (Drummond M 2009) beschreiben Besonderheiten von Medizinprodukten:

- Wegen der kontinuierlichen Weiterentwicklung von Medizinprodukten ist ein iterativer Ansatz für die klinische und ökonomische Bewertung von Medizinprodukten angemessen. Ein steady state für den optimalen Zeitpunkt für die Durchführung eines RCTs ist demnach nahezu nie erreicht.
- Durch Schwierigkeiten in der Verblindung können systematische Verzerrungen in einen RCT einfließen.
- Auch bei der Randomisierung von zwischen traditionellen und modernen (Monitoring-) Methoden kann es zu Problemen kommen.
- Ferner hängt die klinische Wirksamkeit nicht nur vom Medizinprodukt ab, sondern auch davon, wie es genutzt wird. Daher müssen Charakteristika von Nutzern beim Design von Studien berücksichtigt werden.
- Das Design von klinischen Studien von Medizinprodukten ist komplexer als vergleichbare Studien zu Medikamenten.
- Klasseneffekte sind bei Medizinprodukte schwieriger zu etablieren als bei Medikamenten. Indirekte und gemischte Behandlungsvergleiche sollten zumindest in Erwägung gezogen werden.

1.1.3 Kommentare zum Berichtsplan im Einzelnen

1.1.3.1 Hintergrund

Das Institut führt auf Seite 2 des Berichtplanes aus: „Wesentlicher Bestandteil der intensivierten Insulintherapie (ICT und CSII) ist die Blutglukoseselbstmessung (BGSM). Diese wird in der Regel 4- bis 6-mal am Tag durchgeführt und soll den Patienten ermöglichen, zu kontrollieren, ob ihre Blutzuckerwerte im Zielbereich liegen, und ihre Insulindosis bedarfsgerecht anzupassen [7]. Die BGSM ermöglicht jedoch nicht allen Patienten eine optimale Blutzuckerkontrolle. Bei einigen Patienten reicht selbst eine häufige BGSM nicht aus, um Hypo- und Hyperglykämien vermeiden zu können [8,9].“

Roche Diagnostics Deutschland GmbH möchte zu bedenken geben, dass die Rolle von BGSM einen wichtigen Anteil eines komplexen Behandlungsgeschehens ausmacht, auf das MRC-Methoden angewandt werden können (Craig, Dieppe et al. 2008). BGSM ist nicht eine singuläre Intervention wie der Passus des IQWiG vermuten lässt. Spezifische Therapie- und Patientenfaktoren können zu diesem Ergebnis führen.

Ebenfalls auf Seite 2 führt das Institut auf, dass Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nachwiesen, „dass eine langfristige intensivierete Blutzuckersenkung mit Insulin im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie die Häufigkeit des Auftretens und die Progression der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Nephropathie und der diabetischen Neuropathie (mikrovaskuläre Folgekomplikationen) reduziert respektive verzögert.“

Es gilt zu bedenken, dass sowohl die erwähnte DCCT-Studie (DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) 1993) als auch die zweite vom Institut genannte Studie (Reichard, Nilsson et al. 1993) bei insulinierter Patienten durchgeführt wurde und nicht lediglich im Falle von Typ 1 Diabetes, wie das Institut einschränkend schreibt.

Über die von dem Institut genannten mikrovaskulären Folgekomplikationen fand die DCCT/EDIC-Studie (Nathan, Cleary et al. 2005) auch eine Risikoreduktion jeglicher kardiovaskulärer Ereignisse um 42 % (95%-Konfidenzintervall 9-63%; $p=0,02$), nicht-tödlicher Myokardinfarkte, Schlaganfall und Tod jeglicher kardiovaskulärer Ursache um 57% (95%-Konfidenzintervall 12-79%; $p=0,02$).

1.1.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

Für die niederländische Krankenversicherung nimmt laut CVZ (College voor zorgverzekeringen CVZ 2010) die Bestimmung der Blutglukosewerte neben einer regelmäßigen HbA1c-Kontrolle eine Schlüsselrolle im Diabetes-Selbstmanagement ein. Ferner ist der HbA1c-Wert ein guter Prädiktor für vaskuläre Komplikationen.²

Seltene hypoglykämischer Ereignisse sind schwierig in RCTs zu erfassen, vor allem bei hohem Baseline-HbA1c, was häufig der Fall ist. Die Meta-Analysen von Langendam et al und Yeh et al. belegen dies eindrücklich durch die nicht signifikanten Ergebnisse bzw. breiten Konfidenzintervalle für (schwere) Hypoglykämien (Langendam, Luijck et al. 2012; Yeh, Brown et al. 2012). Deshalb ist es unseres Erachtens erforderlich, auch Studien observationalen Designs vor allem für hypoglykämische Endpunkte und auch für Langfrist-Komplikationen zuzulassen.

Ferner vermisst die Roche Diagnostics Deutschland GmbH eine Beschreibung, wie die gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Wertes erfolgen soll, bestenfalls anhand eines konkreten Beispiels. Inwiefern sich aus der gemeinsamen Betrachtung von HbA1c-Ergebnissen mit äußerst breiten Konfidenzintervallen zu hypoglykämischen Ereignissen ein Erkenntnisgewinn ergeben soll, bedarf einer Erläuterung.

Neben Fabiato et al. (Fabiato, Buse et al. 2009) fordert auch die US-amerikanische Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ) Studien mit observationalem Design für Langfrist-Endpunkte bei der Evaluation von rtCGM versus SMBG, weil die Kosten für

² CVZ, 2010, S. 10: „Der HbA1c-Wert wurde als primärer Ergebnismaßstab gewählt, weil dieser Wert das Auftreten vaskulärer Komplikationen gut prognostiziert.“

langfristige RCTs zur Erhebung von langfristigen Endpunkten wie Komplikationen prohibitiv hoch sind (Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ) 2013).

Auch Adhärenz an die Empfehlung zur Tragedauer des Sensors ist ein wichtiger Faktor, der als Endpunkt im Berichtsplan berücksichtigt werden sollte³ (College voor zorgverzekeringen CVZ 2010) und in klaren Zusammenhang mit glykämischer Kontrolle steht. Das Institut sollte u. E. die Analyse nach einem bestimmten Ausmaß der Sensornutzung ex-ante stratifizieren. Sola-Gazagnes und Vigerat schlagen eine 80% Nutzungsrate vor (Sola-Gazagnes and Vigerat 2011).

Edelman und Bailey sehen neben HbA1c auch Zeiten in hyper- und hyperglykämischem Bereichen, Glukosevariabilität und wahrgenommener Wert für Arzt und Patienten als wichtige Endpunkte an (Edelman and Bailey 2009).

Zu der langfristigen normnahe Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist folgendes anzumerken:

- Studien mit observationalem Design sind grundsätzlich geeignet zu dieser langfristigen Fragestellung Erkenntnisse beizutragen und sollten nach evidenz-basierten Kriterien bewertet werden, aber nicht ex-ante ausgeschlossen werden.
- Der Rapid Report des IQWiG (IQWiG 2011) gibt auf Seite 61 eindeutig eine signifikante Reduktion durch normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung für nicht tödliche Myokardinfarkte an (Effekt 0.84 [0.75, 0.94]), die sich nicht in der Kurzfassung findet. Die Roche Diagnostics Deutschland GmbH bittet das Institut, den Wert in der Kurzfassung nochmals zu prüfen.
- Die Angemessenheit des Einschlusses der 40 Jahre alten UGPD Studie gemäß IQWiG Rapid Report ist fraglich: Wie sehr repräsentiert diese Studie die heutige Therapierealität? Obwohl glykämische Differenzen sich im 10-Jahres-Follow-up der UKPDS-Studie verlieren, bleibt laut Holman et al. eine andauernde Reduktion von mikrovaskulären Risiken, Risiken für Myokardinfarkt und Tod jeglicher Ursache bestehen (Holman, Paul et al. 2008).

1.1.3.3 Komponenten der Prüflintervention

Zu rtCGM kommen in der Regel auch Schulungsmaßnahmen hinzu, die zu therapeutischen Maßnahmen führen. Diesen Komponenten sind im Rahmen der komplexen Evaluation der Diabetes-Behandlung besondere Beachtung einzuräumen (Evert, Trence et al. 2009). Dies betrifft insbesondere auch die Vergleichbarkeit.

³ CVZ, 2010, S. 17: „Angesichts der Differenz in den Ergebnissen verschiedener Altersgruppen ergibt sich aus späteren Publikationen, dass Therapietreue (compliance) von essenzieller Wichtigkeit ist. In mehreren Studien senkte CGM den HbA1c-Wert bei erwachsenen Patienten mit suboptimal kontrollierter Diabetes Typ 1, insbesondere wenn Patienten ausgewählt wurden, die die vorgeschriebene Therapie einhielten (compliant) und die Geräte vertrugen (37).“

1.1.3.4 Studientypen

Wie das Institut (IQWiG 2011) beschreibt, ist bei nichtmedikamentösen therapeutischen Interventionen „beispielsweise (...) oft die Verblindung des die Intervention ausführenden Personals unmöglich und die der Patientinnen und Patienten nur schwierig oder ebenfalls nicht zu bewerkstelligen sein. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass Präferenzen für bestimmte Therapieoptionen von Therapeutinnen und Therapeuten und Patientinnen und Patienten in besonderer Weise die Durchführbarkeit von Studien in diesem Bereich erschweren. Weiterhin kann es insbesondere bei der Evaluierung von komplexen Interventionen notwendig sein, die Möglichkeit von Kontaminationseffekten zu beachten. Auch die Trennung der Effekte durch die zu bewertende Prozedur bzw. das zu bewertende (Medizin-)Produkt auf der einen und die Fähigkeiten und Fertigkeiten des Anwenders bzw. der Anwender auf der anderen Seite sowie – im Zusammenhang mit dem Bewertungszeitpunkt – Lerneffekte sind ggf. zu beachten.“

„Um überhaupt Aussagen zum Stellenwert einer bestimmten nichtmedikamentösen therapeutischen Intervention treffen zu können, kann es deshalb erforderlich sein, auch nicht randomisierte Studien in die Bewertung einzubeziehen. Auch an diese sind allerdings Qualitätsanforderungen zu stellen, insbesondere bzgl. der Maßnahmen zur Sicherung der Strukturgleichheit. In aller Regel werden solche Studien jedoch aufgrund der ihnen immanenten höheren Ergebnisunsicherheit allenfalls Hinweise auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Schaden liefern können. Die Einbeziehung von Studien eines niedrigeren Evidenzgrades steht im Einklang mit der entsprechenden Regelung in der Verfahrensordnung des G-BA [193], wo aber dafür eine besondere Begründungspflicht betont wird. Dort heißt es: „Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch – auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit – zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe 1 abgewichen wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode insbesondere gegen die Risiken der Anwendung beim Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen“ [193].“

Diese Argumentation hält die Roche Diagnostics Deutschland GmbH für die Bewertung von rtCGM für stichhaltig, weil diese Aussagen auf rtCGM zutreffen. Die Roche Diagnostics Deutschland GmbH fordert ausdrücklich Studien mit observationalem Design nach einschlägigen Kriterien auf Qualität zu bewerten (Downs and Black 1998). Ferner können Analysen auf Basis von Krankenkassendaten zu SMBG als Ausgangspunkt genutzt werden, die Bedeutung von rtCGM in der Versorgungsrealität zu analysieren: Ein Vorteil solcher Analysen besteht im längeren Follow-up als bei klinischen Studien bzw. auf klinischen Studien basierenden Meta-Analysen. Ein Adjustieren für potentielle Confounder wie Medikationsadhärenz und Lebensstilfaktoren ist grundsätzlich möglich, muss aber im Einzelfall gründlich geprüft und geplant werden (Karter, Parker et al. 2006)). Ferner können moderne Methoden zur größtmöglichen internen Validität beitragen (Cox, Gonder-Frederick et al. 2007; Berger, Mamdani et al. 2009; Johnson, Crown et al. 2009; Berger, Dreyer et al. 2012).

Fabiato et al. beschreiben Einschränkungen, die bei der ausschließlichen Beachtung von RCT-Evidenz für rtCGM entstehen sowie wie die Schwierigkeit, dies auf die eigentliche Roche Diagnostics Deutschland GmbH: Schriftliche Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG: D12-01

Zielpopulation zu beziehen (Fabiato, Buse et al. 2009). Da in klinischen Studien häufig schwere Hypoglykämien und fehlende Hypoglykämie-Wahrnehmung Ausschlusskriterien sind, lässt sich der Nutzen von rtCGM für diese Patientengruppe nur schwer im Rahmen dieser Studientypen nachweisen.

1.1.3.5 Meta-Analysen

Da wie bereits ausgeführt, der technische Fortschritt im Bereich rtCGM außerordentlich schnell verläuft, ist von besondere Bedeutung, wie der technologische Fortschritt in Meta-Analysen berücksichtigt wird, insbesondere dass die Technologien vergleichbar sind v.a. in Bezug auf korrekte Feststellung von Hypoglykämien.

1.1.3.6 Beurteilung klinischer Relevanz

Da das Institut vormals klinische HbA1c-Relevanzgrenzen genutzt hat, möchte die Roche Diagnostics Deutschland GmbH kurz darauf eingehen:

Das Setzen einer klinischen HbA1c-Relevanzgrenze ist nicht angezeigt, weil

- solche Relevanz-Grenzen arbiträr gesetzt sind (Clar, Barnard et al. 2010),
- im Rahmen der UKPDS-Studie HbA1c-Reduktionen mit Reduktionen in mikrovaskulären Komplikationen von 37% und 21.0%-Reduktion in jeglichem Endpunkt bzw. Diabetes-bedingtem Tod einherging. Gemäß Stratton et al. sprechen ihre Daten dafür, dass in Typ 2 Diabetes jegliche Verbesserung der glykämischen Kontrolle Einfluss auf diabetische Komplikationen hat (Stratton, Adler et al. 2000),
- es einer wissenschaftlichen Begründung fehlt: So führen Ohmann und Verde in ihrer Stellungnahme zu der Nutzenbewertung des IQWiG bezüglich SMBG aus: „Die von der FDA angegebene Nichtunterlegenheitsschwelle einer HbA1c-Absenkung von 0.3% – 0.4% kann für die Bewertung der klinischen Relevanz der Blutzuckerselbstkontrolle nicht herangezogen werden. Eine Nichtunterlegenheitstestung wird vorgenommen, wenn eine Therapiealternative im Vergleich zu einer etablierten effektiven Behandlungsmethode untersucht werden soll. Bei der Blutzuckertestung handelt es sich jedoch nicht um eine therapeutische, sondern um eine diagnostische Maßnahme, welche keinen direkten Einfluss auf den HbA1c-Wert erwarten lässt. Die FDA erklärt ausdrücklich, dass das Erreichen der zitierten Nichtunterlegenheitsschwellen nicht auf diagnostische Maßnahmen anzuwenden ist. Die vom IQWiG vorgenommene Heranziehung von Nichtunterlegenheitsschwellenwerten, die für einen Vergleich zweier direkt blutzuckersenkenden Substanzen empfohlen werden, ist daher für die Beurteilung der Blutzuckerselbstkontrollen nicht sinnvoll. Die Argumentation wird im Folgenden erläutert: Die für die Festlegung des Schwellenwertes zitierte Draft Guidance for Industry der FDA (2) gibt Empfehlungen zur Entwicklung von Arzneimitteln und therapeutischen Biologics für die Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. Nicht von der Leitlinie abgedeckt werden diagnostische Medizinprodukte zur Blutzuckerbestimmung.“ (Ohmann 2010) Da das Institut SMBG als Vergleichsintervention zu rtCGM vorsieht, sind diese Ausführungen auch auch rtCGM anzuwenden.
- Wie Cox et al. zeigten ließen sich auf Basis der Fluktuations-Daten auf Basis von SMBG schwere Hypoglykämien zu etwa der Hälfte vermeiden (Cox, Gonder-Frederick et al. 2007),

d.h. klinisch relevante Ergebnisse können auch unabhängig von HbA1c-Relevanzgrenzen auftreten.

- Klipatrick et al. belegen auch die Relevanz der glykämischen Variabilität für das Vermeiden von schweren Hypoglykämien (Kilpatrick, Rigby et al. 2007).

Die Roche Diagnostics Deutschland GmbH stimmt Lange und Thomas in ihrem Bestreben zu, „eine Balance zu finden, zwischen angebrachtem Skeptizismus auf der einen und einer unangemessen überkritischen Haltung auf der anderen Seite“(Lange 2010).

2 Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige Fragestellungs-bezogene Eignung und Validität

Pickup, J. C., S. C. Freeman, et al. (2011). "Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data." *BMJ* 343: d3805. Die Autoren beschreiben ihr Vorgehen und ihre Ergebnisse klar, keine systematische Verzerrung lässt sich erkennen.

Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012 Dec;55(12):3155-62. doi: 10.1007/s00125-012-2708-9. Epub 2012 Sep 11. Die Studie von Battelino et al. zeichnet sich durch wenig Wahrscheinlichkeit auf Selection, Allocation, Attrition und Selective Reporting Bias aus: insgesamt ist die Studienqualität gut (Roche Diagnostics interne Analyse).

Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008 10/2/2008;359(14):1464-76. Die Studie von Tamborlane et al. zeichnet sich durch wenig Wahrscheinlichkeit auf Selection, Attrition, Selective Reporting Bias sowie andere systematische Verzerrungen aus: insgesamt ist die Studienqualität gut (Roche Diagnostics interne Analyse).

Literaturverzeichnis

- Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ) (2013). " Insulin Delivery and Glucose Monitoring Methods: Identification of Future Research Needs From Comparative Effectiveness Review No. 57." **Future Research Needs Number 32**.
- Berger, M. L., N. Dreyer, et al. (2012). "Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report." *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* **15**(2): 217-230.

- Berger, M. L., M. Mamdani, et al. (2009). "Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part I." Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research **12**(8): 1044-1052.
- Clar, C., K. Barnard, et al. (2010). "Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review." Health technology assessment **14**(12): 1-140.
- College voor zorgverzekeringen CVZ (2010). "Continue glucose monitoring." 74.
- Cox, D. J., L. Gonder-Frederick, et al. (2007). "Prediction of severe hypoglycemia." Diabetes care **30**(6): 1370-1373.
- Craig, P., P. Dieppe, et al. (2008). "Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance." BMJ **337**: a1655.
- Damiano, E. R., F. H. El-Khatib, et al. (2013). "A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors." Diabetes care **36**(2): 251-259.
- DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." The New England journal of medicine **329**(14): 977-986.
- Deiss, D., J. Bolinder, et al. (2006). "Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring." Diabetes care **29**(12): 2730-2732.
- Dexcom "G4 Platinum User's guide."
- Downs, S. H. and N. Black (1998). "The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions." Journal of epidemiology and community health **52**(6): 377-384.
- Drummond M, G. A., Tarricone R. (2009). "Economic evaluation for devices and drugs--same or different?" Value Health **12**((4)): 402-404.
- Edelman, S. V. and T. S. Bailey (2009). "Continuous glucose monitoring health outcomes." Diabetes technology & therapeutics **11 Suppl 1**: S68-74.
- EUnetHTA "HTA Core Model®".
- Evert, A., D. Trence, et al. (2009). "Continuous glucose monitoring technology for personal use: an educational program that educates and supports the patient." The Diabetes educator **35**(4): 565-567, 571-563, 577-580.
- Fabiato, K., J. Buse, et al. (2009). "Clinical experience with continuous glucose monitoring in adults." Diabetes technology & therapeutics **11 Suppl 1**: S93-S103.
- Gifford R (2013). "Continuous Glucose Monitoring: 40 Years, What We've Learned and What's Next." Chemphyschem: doi: 10.1002/cphc.201300172. [Epub ahead of print].
- Hermanides, J., M. Phillip, et al. (2011). "Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of diabetes: pros and cons." Diabetes care **34 Suppl 2**: S197-201.
- Hirsch, I. B., J. Abelson, et al. (2008). "Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study." Diabetes technology & therapeutics **10**(5): 377-383.
- Holman, R. R., S. K. Paul, et al. (2008). "10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes." The New England journal of medicine **359**(15): 1577-1589.
- IQWiG (2011). "Allgemeine Methoden 4.0."
- IQWiG (2011). "Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2." **Nr. 87**(Auftrag A05-07 Version 1.0 Stand: 06.06.2011).
- Johnson, M. L., W. Crown, et al. (2009). "Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part III." Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research **12**(8): 1062-1073.

- Karter, A. J., M. M. Parker, et al. (2006). "Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose." Diabetes care **29**(8): 1757-1763.
- Kilpatrick, E. S., A. S. Rigby, et al. (2007). "Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes." Diabetologia **50**(12): 2553-2561.
- Lange, S., Thomas S. (2010). "Anforderungen an die Evidenz für Systementscheidungen zur Aufnahme medizinischer Maßnahmen in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung." Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) **104**
- Langendam, M., Y. M. Lijff, et al. (2012). "Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus." Cochrane database of systematic reviews **1**: CD008101.
- Nathan, D. M., P. A. Cleary, et al. (2005). "Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes." The New England journal of medicine **353**(25): 2643-2653.
- O'Connell, M. A., S. Donath, et al. (2009). "Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial." Diabetologia **52**(7): 1250-1257.
- Ohmann, C. V. P. (2010). "Kommentar zum IQWiG-Abschlussbericht, A05-08, Version 1.0 vom 14.10.2009 zum Thema „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“."
- Pickup, J. C., S. C. Freeman, et al. (2011). "Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data." BMJ **343**: d3805.
- Raccach, D., V. Sulmont, et al. (2009). "Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study." Diabetes care **32**(12): 2245-2250.
- Ramchandani, N., S. Arya, et al. (2011). "Real-life utilization of real-time continuous glucose monitoring: the complete picture." Journal of diabetes science and technology **5**(4): 860-870.
- Reichard, P., B. Y. Nilsson, et al. (1993). "The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus." The New England journal of medicine **329**(5): 304-309.
- Sola-Gazagnes, A. and C. Vigerel (2011). "Emergent technologies applied to diabetes: what do we need to integrate continuous glucose monitoring into daily practice? Where the long-term use of continuous glucose monitoring stands in 2011." Diabetes & metabolism **37 Suppl 4**: S65-70.
- Stratton, I. M., A. I. Adler, et al. (2000). "Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study." BMJ **321**(7258): 405-412.
- Yeh, H. C., T. T. Brown, et al. (2012). "Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis." Annals of internal medicine **157**(5): 336-347.
- Zijlstra, E., T. Heise, et al. (2013). "Continuous glucose monitoring: quality of hypoglycaemia detection." Diabetes, obesity & metabolism **15**(2): 130-135.

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Heyer, Astrid

Dr. Astrid Heyer

✉ BKK Akzo Nobel
Glanzstoffstr. 2
63785 Obernburg
☎ 06022- [REDACTED]
☎ 06022- [REDACTED]

Dr. Astrid Heyer • Glanzstoffstr. 2 • 63785 Obernburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
Im Gesundheitswesen

- Stellungnahme vorläufiger Berichtsplan/Amendment

zum Berichtsplan D12-01 –

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

Im Mediapark 8

50670 Köln

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VQ					GU				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

EINGEGANGEN

31. Mai 2013

Obernburg, 28.05.13

Schriftliche Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan / Amendment D12-01

Sehr geehrter Prof. Windeler,

sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit möchte ich mich als Internistin und Sozialmedizinerin am Stellungnahmeverfahren zum Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss D121-01 für die Beurteilung der kontinuierliche interstitielle Glukosemessung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beteiligen.

Der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss, der unter der Auftragsnummer D12-01 bearbeitet wird, werden folgen Beurteilungskriterien benannt:

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- ketoazidotisches bzw. hyperosmolares Koma
- gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Wertes
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- sonstige unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)

Durch die DCCT Studie (Literatur D12-01, Version 1.0, Stand 18.04.13) wurde nachgewiesen, dass die intensivierete Insulintherapie bei Typ 1 Diabetes mellitus die mikrovaskulären Folgekomplikationen vermeiden bzw. verzögern kann. Erreicht wurde dies

durch eine normnähere Stoffwechseleinstellung. Die Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen war nicht durch die Blutzuckerselbstkontrolle erreicht worden. Auch konnten die im Rahmen einer normnahen Blutzuckereinstellung häufiger auftretenden Hypoglykämien durch eine 4-6 x täglich Messung nicht verhindert werden.

Die Blutzuckerselbstkontrolle ist aber das einzige Instrument eine normnahe Blutzuckereinstellung zu erreichen. So wie eine Langzeit-EKG Aufzeichnung Auskunft über Art und Schwere von Herzrhythmusstörungen gibt, wie eine Langzeitblutdruckmessung pathologische Blutdruckwerte im Tagesverlauf aufzeigt können beide Verfahren zwar eine therapeutische Entscheidungen ermöglichen, harte Endpunkt oder eine Lebensverlängerung alleine aber nicht bewirken. Dieser Fehler wurde bereits bei der Beurteilung der Blutzuckerselbstkontrolle in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus gemacht. Auch dort waren Teststreifen niemals in der Lage das Leben dieser Patienten zu verlängern. Die durch Selbstkontrolle möglichen Therapieentscheidungen wurden aber nicht angemessen beurteilt.

Die kontinuierliche interstitielle Glukosemessung kann weder die Gesamtmortalität, noch die kardiovaskuläre Mortalität, noch Erblindung, terminale Niereninsuffizienz, oder Amputationen verändern, vermeiden oder verzögern. Einzig und alleine die therapeutischen Bemühungen von Menschen mit Diabetes mellitus und deren behandelnden Ärzten, eine normnähere Blutzuckereinstellung zu erreichen mit den über 24 Stunden gewonnen Informationen, können langfristig Folgekomplikationen vermeiden, Risiken für Hypoglykämien aufdecken und eine bedarfsgerechtere Insulinzufuhr bewirken.

Die Beurteilung des CGM-Systems, Langzeitblutdruckmessung, Langzeit-EKG, Laborwertkontrollen sollten nach dem Nutzen oder Einfluss für therapeutische Entscheidungen erfolgen.

Vielen Dank.



Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Astrid Heyer
Internistin - Sozialmedizinerin
BKK Akzo Nobel -Bayern-
63784 Obernburg
Tel. 06022-
Fax 06022-