

**Systematische
Leitlinienrecherche und
-bewertung sowie Extraktion
neuer und relevanter
Empfehlungen zum DMP
Diabetes mellitus Typ 2**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: V09-04
Version: 1.0
Stand: 07.11.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen zum DMP Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.12.2009

Interne Auftragsnummer:

V09-04

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	4
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....	5
3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Reviewer)	5
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	7
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....	7
4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	8
4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	8
4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	8
4.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	8
4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Darstellung der Interessenkonflikte von Leitlinienautoren in unseren Leitliniensynopsen.....	9
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Nur auf höchster Evidenz basierende Empfehlungen? ..	12
4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Spritzhäufigkeit.....	19
4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Medikamentöse Behandlung des diabetischen Makulaödems	21
4.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes	24
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 29.03.2011 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 21.03.2011 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 29.04.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 8 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 31.05.2011 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

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

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. 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 / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Wilken, Matthias	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutscher Diabetiker Bund e. V.	Finck, Hermann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutscher Diabetiker Bund e. V.	Von Lilienfeld-Toal, Hermann	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Krankenhaus Gesellschaft	Brenske, Michael	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Krankenhaus Gesellschaft	Dippmann, Anja Katharina	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Krankenhaus Gesellschaft	Krummrey, Gert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH	Haupt, Andreas	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH	Kretschmer, Beate	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH	Witte, Hanna	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH	Dworak, Markus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH	Lenhardt, Peter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH	Lied, Tobias	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH	El-Haschimi, Karim	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH	Mathey, Elke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH	Schneidewind, Gundula	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Frick, Markus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Knollmeyer, Johannes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Schäfer, Leevke	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
Chantelau, Ernst-Adolf	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roden, Michael	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma /privat
Bartel, Carmen	IQWiG
Chantelau, Ernst-Adolf	Privatperson
Dippmann, Anja Katharina	Deutsche Krankenhaus Gesellschaft
Ein Waldt, Susanne	IQWiG
El-Haschimi, Karim	Novo Nordisk Pharma GmbH
Finck, Hermann	Deutscher Diabetiker Bund e. V.
Frick, Markus	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Haupt, Andreas	Lilly Deutschland GmbH
Hausner, Elke	IQWiG
Hoffmann-Eßer, Wiebke	IQWiG
Knollmeyer, Johannes	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Kretschmer, Beate	Lilly Deutschland GmbH
Lenhardt, Peter	Novartis Pharma GmbH
Lied, Tobias	Novartis Pharma GmbH
Mathey, Elke	Novo Nordisk Pharma GmbH
Müller, Susanne	IQWiG
Rörtgen, Christian	Sitzungsdokumentarischer Dienst Landtag NRW
Schäfer, Leevke	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Schneidewind, Gundula	Novo Nordisk Pharma GmbH
Vervölgyi, Volker	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG
Witte, Hanna	Lilly Deutschland GmbH
Wrede, Corinna	IQWiG

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
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Darstellung der Interessenkonflikte von Leitlinienautoren in unseren Leitliniensynopsen
TOP 2	Nur auf höchster Evidenz basierende Empfehlungen?
TOP 3	Spritzhäufigkeit
TOP 4	Medikamentöse Behandlung des diabetischen Makulaödems
TOP 5	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 31.05.2011, 11:00 bis 12:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie zu der mündlichen Erörterung zu dem Projekt 09-04, Empfehlungen für DMP Diabetes. Ich freue mich, dass Sie gekommen sind.

... weise Sie mit den üblichen Präliminarien auf die üblichen Punkte hin: Der erste Punkt ist der, dass Sie wissen/ informiert worden sind und natürlich auch wissen aus früheren Stellungnahmen und Teilnahmen, dass die Erörterungen aufgezeichnet werden, was erstens noch mal voraussetzt – das ist aber passiert, indem Sie hierhergekommen sind –, dass Sie damit einverstanden sind. Ich weise Sie ausdrücklich darauf hin, dass, wenn Sie es sich jetzt noch einmal überlegen sollten, dass Sie damit doch nicht einverstanden sein wollen, Sie an der Erörterung nicht teilnehmen können. Aber ich sehe jetzt keinen aufstehen.

Der zweite Punkt ist, dass Sie bitte daran denken, dass jeder immer bei jeder Wortmeldung seinen Namen sagt, damit der Stenograf und das Band die Äußerungen zuordnen können. Das war sozusagen der technische Punkt.

Der inhaltliche Punkt noch einmal im Wesentlichen noch mal zur Klarstellung oder zur Erläuterung, zur Wiederholung: Die Erörterungen dienen der Diskussion und der Klärung von Fragen, die für das IQWiG im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens offengeblieben sind. Gehen Sie also davon aus, dass die Dinge, die heute nicht auf der Tagesordnung stehen, wir in Ihren Stellungnahmen natürlich gelesen haben. Die haben wir alle verstanden, glauben jedenfalls, sie verstanden zu haben, sodass wir keinen Anlass und Bedarf haben, sie fragend mit Ihnen zu erörtern, sodass sich die Tagesordnung auf die Punkte konzentriert, wo unsererseits noch Klärungsbedarf besteht. Das heißt nicht, speziell beim Top „Verschiedenes“, dass Sie nicht auch Gelegenheit bekommen, das zu sagen, was Sie sagen möchten. Das ist ganz klar.

Sie haben eine Tagesordnung versandt bekommen. Erste Frage: Gibt es Ihrerseits Bedarf, Wünsche, Punkte zu streichen, irgendetwas zu spezifizieren, zu ergänzen jetzt am Anfang der Sitzung – dass wir das in der Sitzung tun, ist klar –? – Sehe ich nicht. Dann werden wir entsprechend der Tagesordnung so verfahren.

Gibt es irgendwelche weiteren, für Sie zu klärenden Unklarheiten, was den weiteren Ablauf angeht? – Gut.

Dann beginnen wir mit der Erörterung. Ich rufe auf:

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Darstellung der Interessenkonflikte von Leitlinienautoren in unseren Leitliniensynopsen

Carmen Bartel: Herr Chantelau, da möchten wir Sie fragen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme gefordert oder vorgeschlagen, dass die Interessenkonflikte der Leitlinienautoren ausführlicher dargestellt werden. Basierend auf dieser Stellungnahme möchten wir fragen, wie wir diesen Aspekt umsetzen könnten.

Adolf-Ernst Chantelau: Ich habe mir darüber natürlich noch keine Gedanken gemacht, wie Sie das umsetzen sollen. Es ist natürlich klar, dass die Leitlinien kontaminiert sind durch die Interessenkonflikte der Autoren dieser Leitlinien. Das ist ja jetzt vor zwei Wochen im Deutschen Ärzteblatt dargelegt worden, mit Ausrufezeichen sozusagen für jeden, der das Ärzteblatt liest. Viele lesen es ja nicht. Aber es war sogar ein kleiner brauner Kasten unterlegt. Für mich war es wie ein Keulenschlag, dass in der Mehrzahl der Fälle die führenden Leitlinienautoren Interessenkonflikte hatten. Dann gab es natürlich auch in den Zeiten davor das Problem der Schmerzleitlinie. Sie erinnern sich daran, dass ein Teil der in diese Leitlinie eingegangenen wissenschaftlichen Untersuchungen gefakt gewesen ist, was irgendwann ans Tageslicht kam. Das hat in Deutschland eine Diskussion ausgelöst mit dem Ergebnis, dass die deutschen Leitlinienautoren gesagt haben: Das betrifft uns nicht, weil wir das sowieso nicht

so ganz 1:1 übernommen haben. – So habe ich das jedenfalls verstanden. Bei meinem eigenen Lesen deutscher Leitlinien, zum Beispiel der Deutschen Diabetes Gesellschaft, ist mir aufgefallen, dass die Interessenkonflikte nicht unter den Leitlinien angegeben waren, sondern da war ein Hinweis: Wenn Sie zu den Interessenkonflikten Fragen haben, gehen Sie bitte da und da hin, suchen Sie bitte die und die Webseite auf oder so etwas. Das ist eine Art von Verheimlichung von Interessenkonflikten, die mich sehr gestört hat. Dann habe ich mich in Vorbereitung dieses Meetings auch noch einmal mit der NICE-Leitlinie beschäftigt. Da gibt es ja auch einen Hinweis auf die Interessenkonflikte der Autoren. Ich weiß nicht, ob Sie sich da mal reingeloggt haben. Auf jeden Fall ist es schwierig, da Erkenntnisse zu gewinnen. Nur von einem der Autoren, Herr oder Frau Gupta, sind Angaben zu erhalten. Über all die anderen Autoren sind keine Angaben gemacht worden. Auf Nachfrage sind auch keine zu erhalten. Ich wurde mit der Aussage beschieden, die haben sich alle mit einer Formulierung einverstanden erklärt, dass sie keine Interessenkonflikte haben. Sie haben aber nicht *expressis verbis*, mit ihrem Namen abgezeichnet, für sich selbst Interessenkonflikte ausgeschlossen. Das fand ich problematisch. Meines Erachtens muss das in die Bewertung der Leitlinien eingehen. Man kann also die Leitlinien nicht einfach nur nach ihrer statistischen oder sonstigen Qualität beurteilen, also medizinisch-wissenschaftlich inhaltlichen Qualität, sondern man muss sie auch nach der Kontamination beurteilen, die durch Interessenkonflikte gegeben sind. Und da muss man eben sagen, dass manche Leitlinien, wenn sie auch statistisch und wissenschaftlich astrein erscheinen mögen, sie aufgrund von möglicher Kontamination, ich will das Wort einmal wiederholen, niedriger eingestuft und bewertet werden sollten. Das ist mein Vorschlag.

Carmen Bartel: Wir haben die Leitlinien formal mit AGREE bewertet. Und in AGREE werden ja nur Transparenzkriterien abgefragt. Die Frage 23 der Domäne 6 beschäftigt sich ja konkret mit der Darstellung der Interessenkonflikte. Da gibt es eine Abstufung zwischen 1 – es wird nichts gesagt – und 4 – es wird dargestellt –. Mehr können wir an der Stelle mit der formalen Bewertung nicht ausrichten. Wenn man standardisierte Domänenwerte, wie wir es im Bericht gemacht haben, bildet, dann kann man zwischen den Leitlinien noch vergleichen, wie sie ihre Interessenkonflikte darstellen. Wir wissen natürlich auch, wenn man in die verschiedenen Fachgesellschaften hineinschaut oder auf deren Webseiten nachschaut, dass der Umgang mit Interessenkonflikten sehr unterschiedlich ist. Die American Heart Association macht es sehr ausführlich, und andere sagen so gut wie nichts dazu, und dazwischen gibt es alle Möglichkeiten. Auch wir haben bei einem anderen Projekt, als wir nachgefragt haben, wir hätten gerne mehr Informationen im Rahmen einer Nachvollziehbarkeit des Consensus-Prozesses, von vielen keine Antwort bekommen. Deswegen unsere Frage: Wie sollen wir das praktisch umsetzen, wenn wir wissen, dass auf der einen Seite sehr unterschiedlich das dargestellt wird, und auf der anderen Seite, wie Sie es auch selbst gesagt haben, wenn wir nachfragen, dann gesagt wird, das geben wir nicht heraus?

Ernst-Adolf Chantelau: Ich meine, dass dieses AGREE-Verfahren unzureichend ist. Man muss ein neues Verfahren wählen, oder man muss diesen Punkt konkretisieren. Meines

Erachtens könnte man es dem Anwender von Leitlinien überlassen, indem man sämtliche Interessenkonflikte mit publiziert. Zum Beispiel ist die Leitlinie Angiologie oder so etwas in einer S3–Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften von Herrn Lawall und Herrn Diem gemacht worden. Herr Lawall hat einen glasklaren Interessenkonflikt, weil er Honorare von verschiedenen Firmen angenommen hat, die hier zum Teil auch vertreten sind – ich will das nicht weiter ausführen –. ich meine nur Wenn man das weiß, dass ein Leitlinienautor, der eine Leitlinie Neuropathie verantwortet, Honorare der Firma Pfizer bekommen hat, dann braucht man gar nicht mehr weiterzulesen. Das reicht dem Leser schon aus, die Leitlinie für sich selber zu disqualifizieren. Dann brauchen Sie das nicht zu machen. Ansonsten, würde ich sagen, müssten Sie jetzt noch die Nähe und Ferne, die Enge, die Stärke der Kontaminationen bewerten. Das ist natürlich sehr schwierig.

Carmen Bartel: Das ist in der Tat sehr schwierig. Wir benutzen eben die Frage 23 in der Domäne 6 von AGREE. Da kann man halt nur sagen: Die Leitlinie stellt es gar nicht dar, sie stellt es ein bisschen dar, oder sie stellt es sehr ausführlich dar. Es gibt auch einzelne Leitlinien – ich denke, da gehört auch die NVL dazu –, die ja mittlerweile Kollegen, die einen Interessenkonflikt zu einem Medikament oder einem Verfahren haben, dann aus dem Voting ausschließen. Also diese Situation, wenn Sie wollen einen faireren Umgang an der Stelle mit der Empfehlung gibt es auch. Aber das im Einzelnen darzustellen im Rahmen einer Leitliniensynopse, dürfte schwierig werden.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, wir müssen auch noch einmal unterscheiden zwischen dem was Frau Bartel gesagt hat was im Moment im Rahmen des Verfahrens möglich ist, und dem, was man sich quasi als weitere Entwicklung wünscht. Wenn Sie sagen, AGREE ist in spezifischer Hinsicht unzureichend, dann kann man das aufnehmen und kann das auch diskutieren. Trotzdem ist es aber so, dass sich das IQWiG im Moment auf AGREE festgelegt hat, sich auf irgendein Verfahren festlegen müsste, wenn es nicht AGREE wäre, im Moment aber kaum eine Option hat, etwas anderes zu machen. Das ist die Ebene, wo ich glaube, dass wir uns im Moment auf AGREE stützen werden. und den Hinweis, dass das noch verbessert werden kann, nehmen wir natürlich auf, geben ihn aber auch an AGREE–Autoren oder andere Autoren weiter. Ich glaube einen Punkt muss man aber allerdings auch noch zum Ausdruck bringen. Das Offenlegen von Interessenkonflikten und das „sich kümmern“ um Interessenkonflikte ist sicherlich ein ganz entscheidender Punkt, auch speziell der Leitlinienarbeit. Aber ich kenne niemanden, der wirklich gut begründen könnte und wirklich gut wüsste, wie man denn dann mit diesen deklarierten Interessenkonflikten umgehen soll, außer der von Ihnen gerade beschriebenen Radikallösung oder der von Frau Bartel beschriebenen Lösung, nämlich zu sagen: Solche Autoren können an Leitlinienbewertungen und –voten jedenfalls nicht teilnehmen, oder – das war Ihr Vorschlag – wenn solche Autoren an solchen Leitlinien teilgenommen haben, dann wollen wir die Leitlinien eigentlich gar nicht lesen. Das ist sozusagen der einzige Pol von Umgang, den ich als Vorschlag kenne. Einen differenzierteren Umgang, wie man denn jetzt Empfehlungen quasi unter dem Lichte von deklarierten Interessenkonflikten, außer sie abzulehnen, bewerten könnte, kenne ich nicht.

Ernst-Adolf Chantelau: Da fühle ich mich ein bisschen missverstanden, wenn ich dazu ergänzen darf. Dem Leser bleibt es dann unbenommen, diese Leitlinie zu lesen. Ich möchte, dass es veröffentlicht wird, damit der Leser sich sein Urteil bilden kann. Wie Sie als Institution damit umgehen, ist eine ganz andere Sache. Aber Sie müssten sagen: Von 29 Leitlinien haben wir sieben benutzt, und bei diesen sieben Leitlinien sind folgende Interessenkonflikte, Leitlinie A, B, C usw. aufgetreten, die Interessenkonflikte sind wirklich transparent dargelegt, auch vielleicht mal zu sagen manchmal fehlen uns auch Angaben, die wir nicht bekommen konnten, und es dann dem Leser überlässt wie er damit umgeht. Denn Leitlinien sind ja, wie Sie wissen, nicht verbindlich. Man kann damit machen, was man will.

Karim El-Haschimi: Ich finde gut, dass man Interessenkonflikte deutlich macht. Nur der Umgang mit Interessenkonflikten, was bedeutet, dass, weil die meisten Experten, die Leitlinien schreiben, sind ja Experten. Die wissen genau, wie man etwas behandeln soll. Deswegen sind sie Autoren der Leitlinie. Die meisten geben Referate oder schreiben Artikel. Deswegen wird man wahrscheinlich schwerlich in Deutschland oder in der Welt Experten finden, die keine Interessenkonflikte haben.

Moderator Jürgen Windeler: Also von unserer Seite, Frau Bartel, glaube ich ist der Punkt geklärt. Gibt es weitere Wortmeldungen dazu? – Das ist nicht der Fall.

Ich rufe auf:

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Nur auf höchster Evidenz basierende Empfehlungen?

Carmen Bartel: Und zwar geht es da um Empfehlungen basierend nur auf der höchsten Evidenz. Da möchten wir Sie, Frau Witte, und Ihre Kollegen ansprechen. Sie hatten angemerkt, dass wir nur Empfehlungen für den Aktualisierungsbedarf herangezogen haben, die auf der höchsten Evidenz basieren. Ich glaube, dem liegt ein Missverständnis zugrunde. Deswegen möchten wir Sie fragen, woran Sie das festmachen.

Hanna Witte: Ich habe es daran festgemacht, wie Sie die Studien selektiert haben, die Empfehlungen aus den Leitlinien auch selektiert haben, natürlich auch an vorhergehende Veröffentlichungen Ihrerseits, wo Sie immer gesagt haben, die Studien der höchsten Evidenz sind diejenigen, die bevorzugt zu nutzen sind, was natürlich insofern eine Schwierigkeit darstellt, als die Studien höchster Evidenz, Randomized Controlled Trials, natürlich absolut ihre Berechtigung haben, sicherlich wissenschaftlich auch am validesten sind. Wenn man sich natürlich die Realität anschaut, ist es so, dass es oftmals die Beobachtungsstudien sind, beispielsweise die Fallkontrollstudien. Diese Studien sind ja diejenigen, die am häufigsten durchgeführt werden, die dann auch entsprechend zu Ergebnissen führen. Ich denke, wenn man solche Studien außen vor lässt, schaut man sich nur einen kleinen Teil der Realität an, einen kleinen Teil der Datenlage. und hat natürlich auch dadurch die Gefahr, dass man bestimmte Ergebnisse ignoriert. Wenn man das Beispiel der Sulfonylharnstoffe nimmt, das ist ja in der UKPDS sehr ausführlich untersucht worden, also eine der größten, eine der meist

zitierten Studien zum Thema „Diabetes“. Da war es so, dass man im Prinzip festgestellt hat, dass in einer kleinen Subgruppenanalyse eine erhöhte Mortalität für die Kombination Metformin und Sulfonylharnstoffe festgestellt wurde. Man hat es allerdings damals abgetan, indem man gesagt hat, hier war trotzdem die Patientenpopulation, da gab es einen BIAS, die Patienten waren älter, die Patienten hatten andere Mortalitäten oder Morbiditäten besser gesagt. Das heißt hier, in dieser wirklich hochwertigen Studie hat man nicht ein gutes Ergebnis zu diesem Thema feststellen können. Erst im Laufe der Jahre, wo zum Beispiel die Studie von Monami et al. gekommen ist, hat man ja auch wirklich zeigen können, dass es tatsächlich einen starken Hinweis gibt auf eine erhöhte Mortalität mit dieser Kombination. Oder auch bei der neuen Studie Schramm et al., erst kürzlich publiziert, wurde tatsächlich festgestellt, dass es eine erhöhte Mortalität gibt für den Gebrauch von Sulfonylharnstoffen alleine im Vergleich zu Metformin. Das heißt, obwohl diese Studien natürlich nicht diesen hohen Evidenzgrad haben, sind es einfach starke Hinweise und gerade wenn es um eine Gefahr oder einen potenziellen Schaden für den Patienten geht, ist das natürlich auch unbedingt zu berücksichtigen.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht noch einmal Frau Bartel zu dem Punkt, dass hier offenbar ein Missverständnis vorliegt.

Carmen Bartel: Wir haben Leitlinienempfehlungen extrahiert. Bei den Leitlinienempfehlungen haben wir uns aktiv dagegen entschieden, nur den LoE zu berücksichtigen, der ja auch aus den Studien abgeleitet wird.

Ernst-Adolf Chantelau: Können Sie das in Worte fassen, was „LoE“ ist?

Carmen Bartel: Level of evidence. Das ist im schlimmsten Fall nur das Studiendesign und bei anderen Leitlinienanbietern auch schon ein bisschen eine bewertete Studie, also ein gut durchgeführtes RCT oder eine gut durchgeführte Kohortenstudie. Wir sind aber hingegangen bei den Leitlinienempfehlungen und haben den Grade of Recommendation (GoR) benutzt und in diesen GoR geht deutlich mehr ein als das reine Studiendesign. Um einen Aktualisierungsbedarf zu begründen, auch aus der Sicht unseres Instituts, haben wir gesagt, wir müssen irgendwo einen Schnitt machen. Wir können nicht basierend rein auf Expertenmeinung eine Empfehlung aussprechen. Dann haben wir gesagt, wir nehmen die beiden höchsten Empfehlungsgrade, A und B oder 1 und 2. Diese beiden Empfehlungsgrade sind sehr häufig aber auch mit Level of Evidence 4 oder 3 kombiniert, sodass, wenn man die höchste Evidenz auf die Studien, die hier zugrunde liegen, bezieht, das halt bei den Leitlinienempfehlungen gar nicht oft zutrifft, dass man wirklich einen GoR A und einen LoE 1 ++ hat. Bei SIGN trifft das häufig zu, bei den anderen Leitlinien eher nicht.

Hanna Witte: Die Leitlinien basieren ja letztendlich auf Studien. Diese beiden Studien, die ich gerade zitiert habe, Monami und Schramm, das sind ja Studien meines Wissens nach, die in die Level-of-Evidence-Klasse 2 B einzuordnen sind, was einem Grade of Recommendation von B entspricht. Es handelt sich ja keineswegs um reine Expertenmeinungen.

Carmen Bartel: Das habe ich damit auch nicht gesagt. Beim GoR geht so viel ein, neben dem Studiendesign die Durchführung der Studie. Da geht aber auch ein, wie ist der Nutzen und der Schaden für den Patienten, welche Endpunkte wurden berücksichtigt. Deswegen kann es durchaus sein, dass man einen hohen GoR und einen niedrigen LoE hat, also im Ranking konträre Positionen, oder auch andersherum, dass man einen LoE 1 hat und trotzdem einen GoR D, also den niedrigsten Empfehlungsgrad. Das obliegt aber dann der Bewertung der Leitlinienautoren, genauso wie der Einschluss von Studien als Grundlage für die Empfehlung. Darauf haben wir ja keinen Einfluss.

Andreas Haupt: Ich wollte es an einem konkreten Beispiel noch mal anders sagen. Die Sulfonylharnstoffe sind in UKPDS 33 mit einem Endpunkt versehen, dem mikrovaskulären Outcome. Wir haben aber für Sulfonylharnstoffe keinen Evidence of makrovaskulären Outcome, mit keiner RCT, und wir haben Typ-2-Diabetiker, die vorwiegend an makrovaskulären Erkrankungen sterben. Wir haben ungefähr 17 Observational Trials, die eine erhöhte Mortalität von SU Sulfonylharnstofftherapie auf makrovaskuläre Ereignisse zeigen. Wir haben viele Theorien, die dahinterstehen, erhöhte Proinsulinlevel, Akkumulation von Leberfett und viszeralem Fett. Wir haben Hypoglykämieauslösung und sudden death. Wir haben viele Konnexionen zu einem makrovaskulären Endpunkt, wie Sulfonylharnstoffe diesen akkumulieren können. Den Observational Trials, wenn man sie poolt, haben wir eine Erhöhung im Vergleich zu einer anderen Standardtherapie von ungefähr einer Odds Ratio von 1,5. Insofern ist die Sulfonylharnstofftherapie kritisch zu hinterfragen. Ich denke, auch wenn Sie jetzt mit Evidenzgraden hier spielen, das Puzzle aus den Observational Trials ist zu wenig berücksichtigt. Und die Datenlage von über 400.000 Patienten, die an Sulfonylharnstoffen, wenn man sie denn poolt, zeigen, ist sehr evident und bestimmt höher von der Evidenz zu bewerten als UKPDS 33 mit 300 Patienten an Sulfonylharnstoffen. Sie klammern das ziemlich aus in Ihrer Leitlinienrecherche. Deswegen wollen wir dazu Stellung nehmen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich kann es ja verstehen, dass Sie das immer wieder sagen wollen, auch mit den RCT und Observational Trials. Dazu haben Sie auch immer wieder Gelegenheit. Dieses Argument, das Sie beschreiben – ich will das inhaltlich nicht bewerten; das kann ich gar nicht –, geht an die falsche Adresse. Ihr Argument muss sich doch an die Leitlinienautoren wenden. An die Leitlinienautoren müssen Sie sich wenden und sagen: Wir finden das, was in den Observational Trials festgestellt worden ist, in euren Leitlinienempfehlungen inadäquat abgebildet. – Das ist der richtige Adressat. Wir gucken uns die Leitlinienempfehlungen an und wir gucken uns unmissverständlich und ganz klar keine einzelnen Studien an. Nach denen suchen wir auch nicht. Insofern scheinen es zwei völlig verschiedene Ebenen zu sein. Wir nehmen den Hinweis – wie gesagt: nicht überraschend – wieder entgegen, dass sich das IQWiG auch um andere Level of Evidence kümmern soll, aber nicht in diesem konkreten Auftrag/ in diesem konkreten Projekt. Das ist der falsche Ort.

Carmen Bartel: Wir nehmen ja die Leitlinienempfehlungen, extrahieren sie, ordnen sie den DMP-Punkten zu und prüfen sie inhaltlich nicht. Wenn wir sie inhaltlich prüfen würden, dann wären Ihre Hinweise sehr wertvoll. Aber wir betrachten ja die Leitlinienempfehlungen, die

wir dann hinterher zusammenfassen, als Zitate und geben das so an den G-BA weiter, dem es ja obliegt, gegebenenfalls weitere Evidenz bei der Überlegung, aktualisieren wir an diesem Punkt das DMP oder nicht, noch hinzuzunehmen. Das heißt, für die DMP-Aktualisierung ist ja diese Leitlinienrecherche nicht der einzige Evidenzbericht, sondern der G-BA hat die freie Auswahl, Weiteres hinzuzunehmen.

Johannes Knollmeyer: Herr Windeler, ich finde es richtig, dass man sich in der Arbeit am Auftrag orientiert und davon nicht abweicht. Nach meinem Verständnis war die Leitlinienrecherche der Auftrag, den wir heute hier mündlich anhören. Ich möchte dann darauf hinweisen, dass teilweise die Leitlinienergebnisse mit früheren IQWiG-Berichten bzw. G-BA-Beschlüssen kommentiert werden, die auch nicht Gegenstand dieser Untersuchung im engeren Sinne ist. Insofern würde ich schon anregen, dass man dann auch sauber dabei bleibt, die Leitlinien zu extrahieren und im Ergebnis darzustellen und dann nicht wieder unsystematisch an anderer Stelle zu früheren Zeiten gewonnene Erkenntnisse diesen Ergebnissen dann relativierend gegenüberstellt.

Ernst-Adolf Chantelau: Ich wollte nur darauf hinweisen, dass ich Ihren Auftrag so verstanden habe, dass Sie sowohl die Leitlinie mit anderen Leitlinien zu vergleichen hatten als dass Sie auch feststellen, wo noch Optimierungsbedarf besteht. Ich hatte mich ja auch zu einigen Punkten zu Wort gemeldet. So könnte man den Antrag auch verstehen, dass man sagt, in Bezug auf die Sulfonylharnstoffe besteht Recherchebedarf, und wir überlegen, ob wir das bei der Beratung des G-BA als einen noch abzuklärenden Punkt mit angeben.

Hanna Witte: Ich wollte mich im Prinzip auf den Punkt von Herrn Knollmeyer beziehen. Das ist genau das, was auch mir mehrfach aufgefallen ist in Ihrem Bericht, dass Sie natürlich die Leitlinien zitieren – keine Frage –, aber auch immer wieder – mir fällt der Punkt Analoginsuline ein – Ihre alten Berichte zitieren und das dann auch als Begründung mit heranziehen. Das heißt für mich, die Katze beißt sich ein wenig in den Schwanz. Leitlinienautoren zitieren natürlich gerne Sie und Ihre Berichte, zitieren dann auch wieder ihre eigenen Berichte und die Leitlinien. Das kann man, denk ich, gar nicht einfach vollkommen voneinander trennen.

Carmen Bartel: Wir haben natürlich auch die anderen Punkte gesehen und werden das auch entsprechend berücksichtigen.

Hermann Finck: Mein Name ist Hermann Finck und ich vertrete den Betroffenenverband, den Deutschen Diabetikerbund. Ich bin heute zum ersten Mal hier. Deswegen sehen Sie es mir bitte nach, wenn ich einige Fehler mache. Ich leide unter dem Interessenkonflikt, dass ich hauptberuflich Diabetologe und Schwerpunktpraxler bin. Von daher sehe ich all die Punkte von mehreren Seiten aus. Da fällt mir beim Studium der Papiere auch aus Ihrem Hause immer wieder auf, dass das Patienten-Value, so wie es auch die Evidence-based Medizin empfiehlt oder gar einfordert, dass das eigentlich immer unberücksichtigt bleibt. Da frage ich mich, ob das so gerechtfertigt ist. Wir können natürlich nicht mit RCTs und anderen schönen Studien

aufwarten, aber das Patienteninteresse einerseits und die Patientenerfahrung andererseits ist aber doch etwas, was aus meiner Sicht von großer Bedeutung ist. Bei jeder Behandlung eines Patienten frage ich ihn zuallererst, welches seine Ziele sind, welches seine Interessen sind. und da kommen wir der Sache schon näher. Aber hier sowohl bei der Blutzucker-selbstkontrolle als auch bei den Analoga ist viel strapaziert worden mit Punkten, die man gar nicht so darstellen kann, Messungen von Lebensqualität, überstrapaziert ist da aus meiner Sicht der Spritz-Ess-Abstand worden. Und trotzdem, meine ich, werden Patienten-Values dazu zu wenig berücksichtigt. Ich frage mich, wie man das verändern kann.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal zu dem wesentlichen Punkt, auch zu Herrn Knollmeyer und Frau Witte, wobei wir dieses Argument in weiteren Stellungnahmen zur Kenntnis genommen haben. Wir befinden uns hier auf der Ebene der Leitlinienextraktionen und das würde ich auch, Herr Knollmeyer, ganz systematisch so durchziehen wollen. Herr Finck, ich nehme die Rückmeldung auf, aber das ist im Moment nicht die Baustelle hier. Die Baustelle hier ist, was Leitlinienautoren meinten, in ihre Leitlinien schreiben zu sollen auf der Basis der verfügbaren Daten und auf Basis des, den Leitlinienautoren ausdrücklich zugestandenen Ermessensspielraums. In Deutschland gibt es unter anderem das Konsensprinzip. Das akzeptieren wir, weil wir sozusagen nur die Leitlinien angucken. Deswegen können wir Diskussionen über Patient-Value, patientenrelevante Endpunkte und Angemessenheit überall führen, in dieser Erörterung würde ich sie jedenfalls nicht kommentieren wollen. Das ist die Basis. Jetzt kommt das Argument – Sie haben es ja auch aufgebracht, dass das IQWiG an mehreren Stellen auf seine eigenen Berichte verweist. Das würde ich nicht unsystematisch nennen, sondern das ist in völliger Kongruenz zu der restlichen Systematik. Denn was das IQWiG machen soll auf der Basis der Leitlinienempfehlungen, die es extrahiert, ist, Empfehlungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss bezüglich Aktualisierungsbedarfs zu geben. Sie werden nicht vom IQWiG erwarten, dass es an dieser Stelle so tut, als ob es seine eigenen Berichte nicht kennt. Sie werden nicht erwarten, dass das IQWiG so tut, als ob es die Beschlüsse des G-BA nicht kennt. Also wir werden an dieser Stelle – und haben uns in dem Vorbericht auch so entschieden – auf die zugehörigen Ergebnisse des IQWiG hinweisen. Ich würde in dieser Argumentation nichts Unsystematisches darin erkennen.

Johannes Knollmeyer: Ich muss dann doch noch einmal widersprechen. Letztendlich sind die Berichte keine Leitlinien. Sie folgen ja einer eigenen Arbeitsweise, die sich von denen der Leitlinien deutlich unterscheidet. Für die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gilt das noch malin ganz besonderer Weise. Die haben wieder eine etwas andere Methodik, weichen dann auch teilweise wieder von den Bewertungsergebnissen der IQWiG-Nutzenbewertung ab. Insofern haben wir im Prinzip drei Kategorien, die methodisch nebeneinander stehen. Auch hier fanden wir, wenn ich das Beispiel langwirkende Insulinanaloga nehme, Sie zitieren aus meiner Sicht sehr selektiv. Sie sagen dann, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Glargin gegenüber NPH-Insulin gegeben habe. Es hat aber durchaus einen Hinweis nach Ihrer Diktion gegeben, und es hat andere Befunde

gegeben, die eigentlich ein Beleg gewesen wären, die dann aber durch ein vermeintlich unfaires Studiendesign als solche nicht berichtet worden sind. Hier ergibt sich eine Diskrepanz. Sie haben ja vorhin über die Bewertungsspielräume, die letztendlich den Autoren zugesprochen werden, gesprochen. Hier ergibt sich eine deutliche Diskrepanz von der Bewertung der gleichen Ergebnisse durch die Leitlinienautoren. Ich fände es dann richtig, wenn man die Schubladen in den Schubladen lässt und vielleicht zu dem Ergebnis kommt, dass hier die gleiche Datenlage von unterschiedlichen Autoren etwas unterschiedlich interpretiert worden sind. Aber hier ist letztendlich aus einem sehr langen Bericht ein Satz heraus zitiert worden, der das Untersuchungsergebnis des IQWiG zu den langwirkenden Insulinanaloga bei Typ-2-Diabetes in nicht sachgerechter und in nicht vollständiger Weise wiedergibt.

Moderator Jürgen Windeler: Kurze Rückfrage: Verstehe ich Sie richtig, dass Sie sich dafür aussprechen, dass das IQWiG in diesem Bericht auf seine Ergebnisse hinweist, es aber anders, differenzierter, wie Sie es eben beschrieben haben, machen sollte?

Johannes Knollmeyer: Ja.

Gundula Schneidewind: Ich habe eine Nachfrage an Frau Bartel. Sie sind ja vorhin darauf eingegangen, wie erweiterte Evidenz in Leitlinien hätte eingehen können. Können Sie für mich als Laien in dem Bereich GoR und LoE kurz erläutern, wie unterschiedliche Evidenzen, gerade auch nachrangige Evidenzen, sich auswirken auf die LoE einer Leitlinie, die ja dann wiederum für Sie wesentliches Kriterium in der Extraktion ist?

Carmen Bartel: Wenn man den Level of Evidence ganz grob herunterbricht, dann hat man in der höchsten Ebene RCT oder systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen. Dann hat man in der nächsten Stufe – das ist von Leitlinienanbieter zu Leitlinienanbieter anders graduiert – kontrollierte Studien, die aber nicht randomisiert sind, dann kommen Beobachtungsstudien, und zum Schluss kommt die Expertenmeinung, aber auch Fallserien oder Fallberichte. Das variiert innerhalb der Leitlinienautoren immer wieder. Das macht es auch so schwierig. Deswegen haben wir die Graduierungssysteme der einzelnen Leitlinien auch in den Anhang mitgegeben, weil man das sonst überhaupt nicht überblicken könnte.

Gundula Schneidewind: Noch einmal eine kurze Nachfrage. Also ist es aus Ihrer Sicht schon so, dass im Endeffekt die Evidenz der eingehenden Studien, die Grundlage einer Leitlinienbewertung sind, natürlich sich auch auf LoE auswirkt? Weil ja Herr Windeler vorhin eine Einlassung gemacht hatte, indem er sagte: Wenden Sie sich an die Leitlinienautoren, wenn zum Beispiel, Herr Haupt hatte ja darauf hingewiesen, bestimmte Studien, die aus Ihrer Sicht oder aus unserer Sicht eben bedeutend gewesen sind, nicht einbezogen wurden. – Das würde wiederum bedeuten, dass sich gleichzeitig die LoE so einer Leitlinie verschlechtern würde, was wiederum ihr Ranking in der Extraktion durch das IQWiG verschiebt.

Carmen Bartel: Wir extrahieren alles, und wir fassen dann zusammen, und dann in einem letzten Schritt nehmen wir die höchsten GoR, also Grade of Recommendation, und nehmen diese Empfehlungen, um einen Aktualisierungsbedarf darzustellen. Die allermeisten Leitlinien haben nur wenige RCT oder Systematic Reviews überhaupt berücksichtigt. Das Problem von Leitlinienempfehlungen ist, dass die Evidenz, die dem zugrunde liegt, in der Regel sogar Studien sind mit einem niedrigen LoE, insbesondere da, wo es keine Therapiestudien im Sinne von Arzneimittelstudien sind. Das ist auch von mehreren Autoren belegt worden, dass die Evidenzbasis vieler Leitlinien dünn ist.

Moderator Jürgen Windeler: Ich bin mir immer noch nicht sicher, ob das Missverständnis behoben ist. Das IQWiG selektiert die Daten primär auf dem Grade of Recommendation, und zwar – platt ausgedrückt – wie immer der zustande gekommen sein mag. Dass es natürlich in den Leitlinienvorgehensweisen um nicht zu sagen im Einzelfall auch mal Algorithmen gibt – das wird es eher selten geben –, wie aus Studien und Level of Evidence Grade of Recommendation wird, ist eine andere Diskussion. Aber es ist Leitlinienautoren sozusagen erlaubt, mit Fallserien und guten Argumenten und perfektem Konsens und breiter Überzeugung zu einem hohen Grade of Recommendation zu kommen. Das würden wir akzeptieren. Deswegen mein Hinweis an die Leitlinienautoren: Wenn die sich von Daten überzeugen lassen, die sie für überzeugend halten, dann werden wir deren Überzeugung auch akzeptieren, wenn nicht, ist es auch die Verantwortung der Leitlinienautoren.

Peter Lehnert: Ich habe eine Frage in Bezug auf die medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Diese Leitlinie aus dem Jahr 2008 wurde nicht einbezogen in die IQWiG-Recherche aufgrund des Nichterfüllens des Kriteriums E5, sie sei nicht evidenzbasiert. Können Sie dazu bitte für mich Stellung nehmen?

Carmen Bartel: Wir prüfen, ob eine Leitlinie evidenzbasiert ist. Dafür brauchen wir bestimmte Angaben. Viele Leitlinien bieten heutzutage einen Leitlinienreport an, der das methodische Vorgehen für die Leitlinie beschreibt. Andere Leitlinien, zum Beispiel SIGN, haben ein großes Methodenpapier, in dem das generell aufgeschrieben wird für die Leitlinienerstellung. Bei der DDG hatten wir das Problem, dass wir zunächst einmal kaum Hinweise auf das methodische Vorgehen gefunden haben und deswegen einzelne Leitlinien der DDG ausgeschlossen haben. Wir haben dann im Nachhinein, nach langem Suchen auf der Homepage der DDG von Herrn Scherbaum verfasst eine Angabe zur Methodik gefunden, die aber aus 2006 ist und seitdem nicht aktualisiert wurde und nur auf der Homepage zu finden war. Im Abschlussbericht werden wir insofern noch einmal prüfen, ob wir noch die eine oder andere Leitlinie berücksichtigen müssen.

Andreas Haupt: Natürlich können Sie sich auf Ihre Methode zurückziehen. Aber ich meine, wenn Sie im Patienteninteresse handeln, sollten Sie die volle Evidenz vor allem auch der Sulfonylharnstoffe berücksichtigen. Ich würde mit Herrn Chantelau übereinstimmen, dass Sie vielleicht auf Ihre Fahne schreiben, diese Sulfonylharnstoffe noch einmal näher zu beleuchten

und zu berücksichtigen, weil Sie gefährden damit Patienten, und das sollte Ihnen nicht die Möglichkeit geben, sich einfach auf Ihre Standpunkte zurückzuziehen und auf Ihre verschiedenen Evidenzgrade. Deswegen würde ich gerne das noch einmal einbringen und sagen, dass Sie die Sulfonylharnstoffe noch einmal neu bewerten sollten im Interesse der Patienten.

Carmen Bartel: Zum einen gibt es ja Leitlinien, die die Sulfonylharnstoffe immer noch empfehlen. Wenn wir diese Empfehlungen extrahieren und nicht inhaltlich prüfen, dann stellen wir sie zunächst einmal so dar. Zum anderen: Ihre Befürchtung, dass Patienten Schaden nehmen, wird ja durch das Wortprotokoll, das dem Bericht angehängt wird, auch öffentlich. Insofern, denke ich, sind wir einigermaßen konform.

Andreas Haupt: O. k.

Moderator Jürgen Windeler: Zum Abschluss dieses Punktes: Wir werden Ihr Ansinnen in diesem Bericht nicht umsetzen (können). Wir können gerne Ihr Ansinnen aufnehmen, an den G-BA herantreten und sagen: Es gibt den Bedarf dieser Bewertung. – Wenn der G-BA das auch so sieht, dann mag er dem IQWiG einen Auftrag geben. Das ist alles im Sinne des Vorstellbaren. In diesem Bericht werden wir bei dem methodischen Vorgehen bleiben, wie wir es jetzt verfolgt haben. Dann scheint TOP 2 ausreichend diskutiert worden zu sein.

Ich rufe auf:

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Spritzhäufigkeit

Carmen Bartel: Herr Knollmeyer, Sie hatten in Ihrer Stellungnahme die Spritzhäufigkeit angesprochen und gesagt, dass bei bestimmten Medikamenten, zum Beispiel bei langwirksamen Insulinanaloga, die Spritzhäufigkeit deutlich reduziert werden kann. Wir möchten Sie vor dem Hintergrund Ihrer Stellungnahme fragen: Kennen Sie Leitlinien, die das entsprechend als Empfehlung umgesetzt haben, auch im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten?

Johannes Knollmeyer: Frau Bartel, die Frage kann man ganz klar mit Ja beantworten. An ganz verschiedenen Stellen ist das auf verschiedene Art und Weise umgesetzt. Wir haben darauf früher immer hingewiesen. Leitlinien haben eine Beurteilungskategorie – ich leite es aus dem Englischen ab – Good Practice Point, wo praktisch Erfahrungen hergenommen werden und dann in Empfehlungen für das ärztliche Tun umgesetzt werden. Wenn Sie sich die NICE-Guide ansehen – die ist ja sehr früh nach In-Verkehr-Bringen von Lantus entstanden –, dann hat der NHS für die Ärzte die Empfehlung ausgesprochen, neben den Vorteilen der Unterzuckerung Lantus bevorzugt bei Patienten einzusetzen, die NPH-Insulin zweimal spritzen müssen, weil sie von der selteneren Gabe letztendlich ganz offenkundig in ihrer Lebensqualität profitieren. Und Sie haben die Empfehlung ausgesprochen, dass Patienten, die Fremdhilfe brauchen und zweimal NPH spritzen, die sollten vorzugsweise auf Lantus eingestellt werden. Hier hat durchaus auch das Kostenargument eine Rolle gespielt,

weil die Differenz der Medikamentenkosten durch die zusätzlich entstehende fremde Hilfe bei der Injektion den Aufwand deutlich überkompensiert. Wenn Sie zum Beispiel in die Leitlinie der AkdÄ gucken, dort ist eine relativ lange Passage, die sich mit diesem Zusammenhang befasst und die der NICE-Empfehlung sehr ähnlich ist. Ich will jetzt nicht systematisch alle Leitlinien durchsprechen, die diese praktischen Dinge mit vorsehen. Ich möchte noch einen zweiten Gesichtspunkt ansprechen, das ist die flexible Wahl des Injektionszeitpunktes. Es gibt durchaus Insuline – auch hier wieder im Fokus Patienten, die fremde Hilfe brauchen –, die relativ starr im Tagesverlauf gegeben werden müssen. Das macht natürlich Pflegediensten, die Touren planen, relativ große Schwierigkeiten. Die müssen im Zickzack fahren. Wir haben eine ganze Reihe von Studien gemacht, die gezeigt haben, die Einstellung ist gleichwertig, unabhängig davon, zu welchem Tageszeitpunkt das Insulin appliziert wird. Und das wiederum kommt in praxi natürlich den pflegenden Personen sehr entgegen. Sie haben ja auch Leitlinien drin – ich glaube, das sind kanadische Pflegenden –, die haben diesen Bereich und den der Unterzuckerung ganz gut herausgearbeitet. Insofern kann ich Ihre Frage ganz klar mit Ja beantworten.

Carmen Bartel: Was wir brauchen, ist eine entsprechende Leitlinie, die das auch so formuliert, mit einem hohen GoR. Sie sagen, der Good Practice Point wird von SIGN angegeben. Und das steht in der Hierarchie der Grade of Recommendation ganz unten. Deshalb haben wir aus so einer Empfehlung keinen Aktualisierungsbedarf abgeleitet, weil wir gesagt haben, wir nehmen nur die beiden obersten.

Johannes Knollmeyer: Sie finden es zum Beispiel in den amtlichen Texten. In der Fach- und Gebrauchsinformation ist dieser Passus drin. Bei den übrigen Insulinen ist der natürlich nicht drin, weil es da einfach nicht geht und für uns der amtliche Text eigentlich immer noch der höchste Level ist, den wir überhaupt erreichen können. Das basiert auf der Basis von dezidiert durchgeführten klinischen Studien. Beim Typ-1-Diabetes war es dreiarmlig, beim Typ-2-Diabetes ist es zweiarmlig gewesen, wo man eben die Gleichwertigkeit der Einstellung unabhängig vom Injektionszeitpunkt bewiesen hat. Es ist dann leider in den Leitlinien in einer Form umgesetzt worden, die Ihren methodischen Anforderungen nicht vollständig entspricht. Ich meine dennoch, dass man diesen Punkt durchaus adressieren sollte.

Carmen Bartel: Das Problem ist halt, dass wir diesen GoR nicht als Aktualisierungsbedarf werten, obwohl wir natürlich auch wissen, dass Good Practice Points in der Regel Dinge sind, die man in der medizinischen Versorgung so handhabt.

Moderator Jürgen Windeler: Wir nehmen den Hinweis auf, der uns nicht völlig unbekannt war, aber wir nehmen trotzdem noch mal auf, dass sich solche Empfehlungen an anderer Stelle, außerhalb der von uns betrachteten Grade of Recommendation finden, und werden den bei der weiteren Bearbeitung berücksichtigen und bedenken. Gibt es weitere Punkte hierzu? – Das ist nicht der Fall.

Ich rufe auf:

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Medikamentöse Behandlung des diabetischen Makulaödems

Carmen Bartel: Bei Top 4 geht es um das diabetische Makulaödem. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es auch die medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für das diabetische Makulaödem gibt. In den Leitlinien, die wir uns angesehen haben, taucht das noch nicht auf. Wir wollten Sie basierend auf Ihrer Stellungnahme fragen, ob Ihnen eine Leitlinie bekannt ist, die Ihr Medikament schon aufgreift. Wir haben nur die Laserphotokoagulation gesehen.

Peter Lenhardt: Es gibt – Sie haben recht – keine aktuelle Leitlinie, die das aufnimmt. Das ist wahrscheinlich dem geschuldet, dass das Medikament erst im Januar dieses Jahres die Zulassung erhalten hat in dieser Indikation. Es gibt allerdings eine Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Dermatologischen Gesellschaft und des Bundesverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie aus dem Dezember 2010. Die haben wir Ihnen, soweit ich weiß, auch zugesandt. Darin wird eben auch auf die Therapie unter Punkt 3.2. „Intravitreale operative Medikamentenapplikation von VEGF-Inhibitoren“ darauf hingewiesen, dass diese Therapie mittlerweile erhältlich ist. Da wird auch ganz klar gesagt, dass die Problematik eines eventuellen Off-Label-Gebrauchs berücksichtigt werden soll, was allerdings beim Ranibizumab seit Januar dieses Jahres nicht mehr der Fall wäre. Das ist keine Leitlinie. Da wird auch nicht Grade of Recommendation etc. angegeben. Es ist allerdings aus unserer Sicht aufgrund der erst kürzlich geänderten Zulassungslage nicht möglich, so schnell ein Update der Leitlinien zu machen. Das ist das, was es eben gibt. Wir denken, dass dadurch die großen deutschen Fachgesellschaften, die Ophthalmologische Gesellschaft und die Dermatologische Gesellschaft, da vertreten sind. Offensichtlich hat die Datenlage diese Gesellschaften dazu veranlasst, von einer sinnvollen Therapie oder sinnvollen Alternative zu sprechen.

Carmen Bartel: Unser Problem ist, dass wir keine Empfehlung dazu haben aus einer Leitlinie. Wir werden auch noch eine Nachrecherche machen zum Abschlussbericht, weil die letzte Recherche ja schon eine Weile her ist. Eventuell kann man dann Empfehlungen aufnehmen, die neu sind, die aktuell sind. Aber mehr können wir leider nicht machen.

Peter Lenhardt: Die Methode, also es muss in einer Leitlinie stehen. Die Stellungnahme per se zählt aus Sicht des IQWiG nicht als Leitlinie?

Carmen Bartel: Nein. Wir schließen Dokumente, die die Merkmale einer Leitlinie nicht haben oder als solche bezeichnet sind, aus. Es gibt eine ganze Reihe von Statements oder Stellungnahmen der Fachgesellschaften, die keine Leitlinien sind, weil es kein GoR, kein LoE gibt, weil Literatur nicht hinterlegt ist oder weil nur Literatur hinterlegt ist, aber die Formulierung nicht einen Empfehlungscharakter hat. Da sind wir durchaus beschränkt.

Peter Lenhardt: Aus unserer Sicht ist es gerade dadurch, dass wir in dem Fall von einer erst kürzlich erfolgten Zulassung sprechen, nicht möglich und nicht realistisch, dass die Leitlinien

so schnell upgedatet werden. Das ist, glaube ich, auch nicht Sinn einer Leitlinie, dass das so schnell passieren muss. Wir sind aber ganz klar der Meinung, dass auch eine solche Stellungnahme zu einer aktuellen Zulassungsänderung noch dazu in diesem Fall, wo die Studiendaten ganz klar darauf hinweisen, dass hier eine sinnvolle Alternative zur Lasertherapie besteht, sogar eine Verbesserung im Vergleich zur Lasertherapie besteht, durchaus Berücksichtigung finden sollte, selbst wenn hier nicht formal von einem Level of Evidence oder Grade of Recommendation die Rede in dieser Stellungnahme ist. Es werden sämtliche Studien in dieser Stellungnahme angegeben. Es wird mit Quellen belegt. Die Autoren stehen drin. Hier wird übrigens auch der Interessenkonflikt der Autoren dieser Stellungnahme ganz klar dargelegt. Wir möchten deswegen, wie wir es auch in der schriftlichen Stellungnahme getan haben, darum bitten, dass es Berücksichtigung findet.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal um ein Verständnis klarzumachen. Es geht hier nicht um die Sicht des IQWiG, was eine Leitlinie ist und was nicht, sondern es ist völlig klar, dass uns sämtliche Leitlinienautoren dieser Welt zerreißen würden, wenn wir das, was Sie gerade beschrieben haben, mit einer Leitlinie gleichsetzen würden. Das geht nicht. Insofern würde ich auch an dieser Stelle sagen: Eine Berücksichtigung von ergänzenden Quellen, Stellungnahmen von Fachgesellschaften welcher Provenienz auch immer kommt für diesen Bericht nicht in Betracht.

Tobias Lied: Ich habe eine Frage. Wenn Sie als IQWiG sich selbst eine Methode aussuchen dürften, um ein Disease-Management-Programm upzudaten, würden Sie da eine Leitlinienrecherche durchführen oder hätten Sie bessere Instrumente, die Sie, wenn Sie frei wählen dürften, nehmen würden?

Moderator Jürgen Windeler: Sie werden verstehen, dass ich diese Erörterung nicht zum Anlass nehmen würde, Spekulationen über denkbare Vorgehensweisen anzustellen. Klar ist, dass man bei Leitlinien – das ist auch die Ergänzung zu dem vorherigen Punkt – den Vorteil hat für das, was DMPs als Zielsetzung haben, die Evidenz verbinden zu können mit einer praktischen Bewertung und, um jetzt noch einmal den Vorgänger anzusprechen, auch eine Bewährungsfrist von neuen Medikamenten, bis sie in Leitlinien wert gefunden werden, aktualisiert zu werden, aufgenommen zu werden hat. Insofern kann ich mir auch andere Wege vorstellen, halte aber diesen Leitlinienrechercheweg als Hinweis dafür, was für die Praxis als evidenzgestützt, auf wissenschaftliche Erkenntnis gestützt empfohlen wird, gut begründet empfohlen wird, sagen wir mal ganz allgemein, für einen durchaus gangbaren und belastbaren Weg.

Johannes Knollmeyer: Ich habe eine direkte Nachfrage dazu. Aus meiner Sicht ist dann die zeitliche Latenz, in der sich neue wissenschaftliche Erkenntnis in die DMPs einbringt, doch relativ lang. Denn die Consensus-Prozesse der Leitlinien erfordern doch eine gewisse Zeit. Ein, zwei Jahre muss man da veranschlagen. Ihre Leitlinienrecherche endet 2010. Wenn ich jetzt 2010 zwei Jahre zurückgehe, dann sind wir auf dem Wissen von 2008, das jetzt zusammengetragen und im Ergebnis neu synthetisiert wird. Ich glaube schon, dass man sich

Gedanken darüber machen sollte, wie man es schafft, wirklich wichtige neue medizinische Erkenntnisse schneller in die DMPs hineinzubringen. Und der Transmissionsriemen geht ja noch weiter. Wenn ich das Verfahren richtig in Erinnerung habe, dann geht das jetzt in den G-BA in den Ausschuss. Der Ausschuss hat früher auch immer noch mal angehört. Dann geht es ins Ministerium und wird als RSAV vom Kabinett beschlossen und wird wirksam mit dem Bundesanzeiger. Damit ist aber die Kaskade noch nicht zu Ende. Dann müssen ja die Krankenkassen ihre Verträge, die sie mit den Ärzten haben, wieder anpassen. Und diese Verträge müssen dann vom Bundesversicherungsamt genehmigt werden. Das ist auch wieder ein Prozess, für den ich weitere zwei Jahre veranschlagen würde, bis dann tatsächlich mit der Änderung der Verträge dieses Wissen auch Eingang in die ärztliche Praxis findet. Diese Zeitspanne finde ich ein bisschen lang.

Moderator Jürgen Windeler: Ich verstehe Ihre Äußerungen so, dass Sie sich an den G-BA und an den Gesetzgeber richten.

Johannes Knollmeyer: Auch.

Moderator Jürgen Windeler: An das IQWiG jedenfalls kaum. Denn das Verfahren ist so, wie es ist. Insofern kann das IQWiG an den Prozessen, die nach seinen Bewertungen kommen, nichts ändern.

Ein weiterer Punkt: Dass Consensus-Prozesse in Leitlinien so lange dauern, ist, glaube ich, tatsächlich so, hat aber auch Gründe.

Karim El-Haschimi: Bei der DDG-Leitlinie, die jetzt ausgeschlossen wurde von 2008, weiß die DDG, dass das, was sie zusammengetragen haben in ihrer Leitlinie, bei der Leitlinienrecherche vom IQWiG ausgeschlossen wurde? Weil, es ist ja die maßgebliche Leitlinie für die gesamte Diabetologie, wo natürlich auch neue Therapieansätze mit eingeflossen sind. Ich möchte nur an GLP-1-Analoga oder an DPP-4-Inhibitoren erinnern, die ja im Moment überhaupt nicht mehr ins DMP reinkommen könnten.

Carmen Bartel: Zwei Sachen dazu. Zum einen, wir informieren keine Fachgesellschaft darüber, ob wir ihre Leitlinie ein- oder ausschließen oder welche ihrer Leitlinien wir rein- oder rausnehmen. Wir veröffentlichen unseren Bericht.

Moderator Jürgen Windeler: Und wir möchten gerne davon ausgehen können, dass die Deutsche Diabetes Gesellschaft diesen Bericht auch liest und gegebenenfalls kommentiert.

Carmen Bartel: Das war der eigentliche Punkt.

Karim El-Haschimi: Dann kommt nämlich genau der Punkt, den Kollege Knollmeyer gemeint hat: Dann haben wir eine enorme Latenz, wenn so eine wichtige Leitlinie im Moment ausgeschlossen wird, vielleicht aus dem handwerklichen Dilemma heraus, dass die Herren und Damen, die die Leitlinie erstellen, halt nebenher Chefärzte und Chefärztinnen sind und

nur abends die Leitlinien zusammen bearbeiten und eventuell die Methode nicht so dargelegt haben, dass man sie direkt findet, dass die dann ausgeschlossen wird und letztendlich neue Therapieansätze für zwei, drei oder vier Jahre verzögert werden.

Carmen Bartel: Wir machen ja eine Nachrecherche und hoffen, noch weitere Leitlinien, die aktueller sind, zu identifizieren und die dann auf den Einschluss zu prüfen und entsprechend Empfehlungen zu extrahieren. Das verringert dann diese Lücken.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe im Moment den Eindruck, dass wir den TOP 4 verlassen. Wenn Sie das auch so sehen, dann schlage ich vor, dass ich das, was ich an Wortmeldungen habe und was sich eher mit Latenz und anderen Dingen beschäftigt, als TOP 5 aufrufe.

4.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Gundula Schneidewind: Ich wollte noch einmal kurz nachfragen. Der Auftrag des G-BA an Sie als IQWiG zur Leitlinienextraktion und -bewertung im Hinblick auf einen Aktualisierungsbedarf der Disease-Management-Programme ist ja eigentlich gar keine in der Risikostrukturausgleichsänderungsverordnung vorgesehene Methodik gewesen. Das heißt, das ist sozusagen ein Sonderauftrag des G-BA gewesen, wenn ich mich recht erinnere. Ich habe damals die RSAV zu Zeiten ihrer Wirksamkeitswerdung in 2001 mitgemacht. Eigentlich ist ja die Aktualisierung von DMPs vorgesehen durch eine jährliche Reevaluation des aktuellen Studienstandes, richtig? Und des entsprechenden Publikationsstatus. Das heißt, diese Leitlinienextraktion ist jetzt ein einmaliges Sonderverfahren. Ist das korrekt?

Moderator Jürgen Windeler: Nein, schon allein deshalb nicht, weil in den gesetzlichen Regelungen zum IQWiG die DMP-Aktualisierung als expliziter Auftrag vorgesehen ist.

Gundula Schneidewind: Auch mit der Methodik der Leitlinienextraktion?

Moderator Jürgen Windeler: Das weiß ich nicht. Das ist eine Frage des Auftrags des G-BA. Es ist nicht einmalig. Ich sehe jedenfalls keinen Anlass, das so zu sehen. Der G-BA hat uns in dieser Weise beauftragt ad. 1, und die gesetzliche Grundlage unabhängig von der RSAV ist die §-139-SGB-V-Formulierung, was die Aufgaben des IQWiG angeht. Da gehören Beiträge zur Aktualisierung von DMPs zu dem explizit gesetzlich vorgesehenen Auftrag des IQWiG.

Gundula Schneidewind: Aber die Art und Weise, wie DMP aktualisiert werden, steht meines Wissens in § 137f. SGB V immer noch und wird dann aktualisiert durch die 20. RSAV.

Moderator Jürgen Windeler: Aber noch einmal: Die Aufgabe der Aktualisierung von DMP ist Aufgabe des G-BA und wie lange das dauert, ebenfalls. Die jetzigen Rahmenbedingungen sind Aufgabe des BMG. Dass sich das IQWiG an dieser Aktualisierung in dieser Weise, wie vom G-BA beauftragt, beteiligt, ist so im SGB V vorgesehen.

Johannes Knollmeyer: Dazu eine Nachfrage. Habe ich das so zu verstehen, dass künftig der Weg zur Änderung in den DMPs über die Leitlinienrecherche des IQWiG führt? Oder ist es wie bisher auch Usus, dass der aktuelle Stand des Wissens in dem Ausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses zusätzlich ermittelt wird? Dann käme ja dieser Leitlinienrecherche nur ein supportiver Charakter zu.

Moderator Jürgen Windeler: Das würde ich auch genauso charakterisieren, wie Sie es gerade beschrieben haben.

Carmen Bartel: Ich möchte noch ergänzen: Ich habe die aktuelle Änderungsverordnung vorliegen. Hier steht: „Behandlungen nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten verfügbaren Evidenz.“ Das schließt also nicht aus, dass Studien oder Stellungnahmen von Fachgesellschaften berücksichtigt werden. Das schließt auch nicht aus, dass Leitliniensynopsen mit hinzukommen werden als eine Grundlage.

Moderator Jürgen Windeler: Insofern, Herr Knollmeyer, verstehe ich den Auftrag und das ganze Prozedere auch so, dass dieser IQWiG-Bericht ein Teil des Aktualisierungsprozesses ist und der G-BA und die entsprechenden Unterausschüsse frei sind, auch andere Erkenntnisse, andere Daten, andere Stellungnahmen heranzuziehen.

Johannes Knollmeyer: Das würde für uns heißen, dass auf der Arbeitsebene Ausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses noch einmal ein weiteres Anhörungsverfahren durchgeführt wird, wo wir die Argumente, die hier aus formalen Kriterien nicht gewürdigt werden können, vortragen können. Dort müssten sie dann entsprechend gewürdigt werden.

Moderator Jürgen Windeler: Ich würde die Kriterien, die hier benutzt werden, nicht als formale Kriterien betrachten. Aber ich gehe davon aus, dass spätestens bei dem Entwurf des DMPs eine entsprechende Anhörung stattfindet. Ich gehe davon aus, das heißt, es ist eine Aufgabe des G-BA.

Tobias Lied: Ich habe eine Nachfrage an Frau Bartel. Sie haben erwähnt, dass es noch einmal eine Nachrecherche geben wird bei Ihnen im Haus. Ist es möglich, noch einmal Dokumente oder Leitlinien von unserer Seite nachzureichen?

Carmen Bartel: Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ist es möglich, dass Sie Dokumente, also Leitlinien, einreichen. Wir machen grundsätzlich Nachrecherchen, bevor wir die Abschlussberichte herausgeben, weil wir ja auch wissen, dass unsere Berichterstellung eine Weile braucht. Auch wenn wir uns beeilen, dauert es immer ein bisschen. Wir wollen ja die bestverfügbare und aktuelle Evidenz berücksichtigen.

Johannes Knollmeyer: Ein gewisser Konnex zwischen G-BA und IQWiG besteht ja durchaus. Es wäre für uns, glaube ich, wichtig, wenn Sie diesen Konnex nutzen würden, um letztendlich auf die heute gelaufene Diskussion und die damit sich verknüpfenden Verfahren

hinzuweisen. Leider ist es bei der letzten RSAV-Diabetes so gewesen, dass formalisierte Stellungnahmeverfahren nicht stattgefunden haben, weder auf der Ebene des G-BA noch auf der Ebene des Ministeriums. Dort ist die Vorlage innerhalb sehr kurzer Zeit durchgewinkt worden. Die sehr umfassende Stellungnahme, die wir dort eingereicht hatten, einschließlich Meta-Analysen auf der Basis individualisierter Patientendaten, was ja, glaube ich, in der Evidenzhierarchie sehr hoch steht, ist leider in die letzte Aktualisierung nicht eingeflossen. Sie werden verstehen, dass wir ein hohes Interesse daran haben, dass solche Erkenntnisse dann auch umgesetzt werden.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen?

Gundula Schneidewind: Eine letzte Klarstellung auch für das Protokoll. Ich habe Sie jetzt so richtig verstanden, dass Sie es auch so sehen, dass ein eventueller Aktualisierungsbedarf des DMP im Sinne einer neuen RSAV sich nicht alleine stützen kann auf den IQWiG-Bericht zur Leitlinienextraktion? Ist das richtig, rein methodisch? Sie hatten ja gerade die Oder-Regelung zitiert. Ist es so: Beides muss betrachtet werden, sowohl die Evidenzlage, so wie sie aktuell vorliegt, als auch bzw. oder die Leitlinie, oder kann er jetzt doch ersetzen?

Moderator Jürgen Windeler: Es ist nicht unsere Aufgabe, schon gar nicht in dieser Erörterung, das Gesetz zu interpretieren. Frau Bartel hat das Gesetz vorgelesen, und der G-BA wird das Gesetz ausführen.

Andreas Haupt: Noch einmal eine ganz andere Sache. Es wird davon ausgegangen, auch von Ihnen, dass Gewichtskontrolle bei Typ-2-Diabetes ein goldenes Therapieziel ist. Sie verweisen ja auch auf gewichtsreduzierende Maßnahmen zu Beginn der Therapie. Dann ist natürlich wiederum unverständlich, dass Sie ein Präparat wie die Sulfonylharnstoffe, was 3 % bis 5 % Gewichtszunahme bedeutet, Akkumulation von viszeralem Fett und Leberfett beinhaltet, dann empfehlen und andere Präparate wie DPP-4, die zumindest gewichtsneutral sind, oder Exenatide und Liraglutide, die jeweils zu einer Gewichtsreduktion in 26 Wochen von 5 % führen, nicht im Evidenzgrad höher stellen. Dazu würde ich gerne Ihre Stellungnahme hören, wenn Sie ein Therapieziel Gewichtsabnahme für den adipösen Typ 2 für wichtig halten.

Carmen Bartel: Unter den Basismaßnahmen findet man in den Leitlinien bei übergewichtigen Diabetikern den Hinweis, dass eine Gewichtsreduktion sinnvoll ist. Das nehmen wir dann auch so aus den Leitlinien als Empfehlung an. Die Leitlinien empfehlen unter Kenntnis dieser einzelnen Empfehlungen zu den allgemeinen Basismaßnahmen sehr wohl auch diverse Medikamente. Die AkdÄ stellt ja Nebenwirkungen und erwünschte Wirkungen aller Medikamente dar und weist auch auf andere Dinge hin, zum Beispiel dass zum Zeitpunkt der Erstellung der AkdÄ-Leitlinie bestimmte Studien noch nicht vorlagen. Das weist die AkdÄ auch aus, wo sie sagt, an der Stelle können wir keine Empfehlung geben. Beantwortet das Ihre Frage?

Andreas Haupt: Das ist natürlich sehr unbefriedigend und bestimmt wieder nicht im Sinne des Patienten, weil eine Gewichtsabnahme unter Sulfonylharnstoff ist einfach, was der klinische Alltag gezeigt hat, nicht möglich. Sie werden den Krankheitsprozess nicht umdrehen können. Sie sagen ja selbst, dass Sulfonylharnstoff keine Dauertherapie sein kann, weil ein Therapieversagen eintritt. Insofern würden Sie, wenn Sie den Schritt Sulfonylharnstoff überspringen, dem Patienten viel Leid ersparen, auch im Sinne der Gewichtsabnahme, die Sie mit anderen Medikamenten induzieren können.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal – ich sage das auch noch öfters –: Diese Empfehlungen, die Sie zitiert haben, sind keine Empfehlungen des IQWiG, sondern Empfehlungen aus den Leitlinien. Es geht immer nur um die Frage: Wir werden uns nicht zu Dingen in diesem Bericht äußern – es sei denn, es ist der naheliegende Verweis auf die Ergebnisse, die wir dem G-BA selber vorgelegt haben ... Wir werden uns nicht mit anderen Evidenzen, mit Studien und ähnlichen Dingen beschäftigen, es sei denn, es gibt entsprechende einigermaßen belastbare Leitlinienempfehlungen. Wenn es die gibt zu bestimmten Themen, die Sie ansprechen, dann nennen Sie uns diese bitte. Wenn es die nicht gibt, dann erwarten Sie bitte nicht, dass wir das Thema in dem Bericht ansprechen.

Hermann Finck: Mein besonderes Anliegen, Herr Windeler, war, hier noch einmal in die Diskussion mit einzubringen, dass das, was wir in unserer schriftlichen Stellungnahme eingebracht haben, die Bedeutung der Blutzuckerselbstkontrolle, entsprechend gewürdigt wird. Wir haben den Eindruck, das wird mit einem nach unserer Auffassung falschen Gutachten des IQWiG beim G-BA so vorgetragen, als sei das eine überflüssige Maßnahme. Sowohl Good Practice im Alltag als auch die Leitlinien – da werden Sie mich gleich korrigieren wollen – sagen, wir berücksichtigen nur das, was die Leitlinien hier hergeben. Ich finde diese Blutzuckerselbstkontrolle in allen Leitlinien, sowohl in den nationalen, in den Leitlinien der ADA, der Kanadier, der Australier, der Briten, in allen finden wir die. Nur bei uns hat man den Eindruck, dass es aufgrund eines falschen Gutachtens des IQWiG infrage gestellt werden soll. Das wollte ich gerne noch einmal angesprochen haben.

Moderator Jürgen Windeler: Ich denke, Frau Bartel kann Ihnen das beantworten. Das Gutachten mag man kritisieren, falsch ist es deshalb nicht.

Carmen Bartel: In der Änderungsverordnung steht unter „Schulung der Patienten“, also zur Stoffwechselfelbstkontrolle: „Im Rahmen des strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramms sollen die Patientinnen und Patienten mit der Durchführung einer dem Therapieregime angemessenen Stoffwechselfelbstkontrolle sowie mit der Interpretation der Ergebnisse vertraut gemacht werden.“ Das steht nicht im Widerspruch zu den Leitlinienergebnissen, die eben sagen, bei oral eingestellten Diabetikern keine routinemäßige Stoffwechselfelbstkontrolle, aber in bestimmten Situationen kann es doch durchaus sinnvoll sein. Dann kommt wieder der GoR ins Spiel. Das eine, keine routinemäßige Stoffwechselfelbstkontrolle, ist von SIGN, das ist mit GoR B hinterlegt, und die andere Empfehlung eben mit einem niedrigen GoR. Aber man kann es im Grunde gar nicht anders

lernen, als dass man primär mal den Blutzucker selbst bestimmt. Für die insulinspritzenden Patienten steht es ja ohnehin nicht außer Frage.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es noch Wortmeldungen? – Das sehe ich auch nach gehörigem Abwarten nicht. Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie sich die Zeit genommen haben, die Fragen, die wir für klärungsbedürftig gehalten haben, mit uns zu klären, und uns auf eine Reihe anderer Dinge hinzuweisen. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	A 1
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A 1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	A 2
A 1.2 Deutscher Diabetiker Bund e.V.	A 6
A 1.3 Deutsche Krankenhaus Gesellschaft	A 11
A 1.4 Lilly Deutschland GmbH.....	A 15
A 1.5 Novartis Pharma GmbH.....	A 23
A 1.6 Novo Nordisk Pharma GmbH.....	A 34
A 1.7 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	A 41
A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen	A 53
A 2.1 Chantelau, Ernst-Adolf.....	A 53

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Autor:

Wilken, Matthias



Stellungnahme zum Vorbericht V09-04 „Leitlinienrecherche und –bewertung für das DMP Diabetes mellitus Typ 2“, Version 1.0 vom 21. März 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 17.12.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, eine Recherche nach Leitlinien zum Thema Diabetes mellitus Typ 2 durchzuführen. Die hierbei aus evidenzbasierten Leitlinien extrahierten Empfehlungen sollen als Grundlage der gesetzlich festgelegten regelmäßigen Aktualisierung des Disease-Management-Programms (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 dienen.

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) bedankt sich für die Möglichkeit, im Rahmen dieses Bewertungsverfahrens Stellung nehmen zu können.

Auftrag des G-BA wird überschritten

Während die durchgeführte Leitlinienrecherche aus Sicht des IQWiG für viele Punkte wie „Körperliche Aktivität“ und „Antihypertensive Therapie“ Hinweise auf einen Änderungsbedarf der Anlage 1 der Risikostrukturausgleichs-Änderungsverordnung (RSA-ÄndV) gibt, wird ein solcher Änderungsbedarf u. a. für die Aussagen in Bezug auf die langwirksamen Insulinanaloge vom IQWiG nicht gesehen, obwohl in zwei der eingeschlossenen Leitlinien mit mehrheitlich hohem GoR Empfehlungen zu langwirksamen Insulinanloga gegeben werden. Das IQWiG stellt diesen Aussagen in den Leitlinien das Ergebnis des Bewertungsberichts A05-03 gegenüber und sieht auf dessen Basis keinen Aktualisierungs- und Änderungsbedarf. Ein Abgleich der Ergebnisse der Leitlinienrecherche mit vorliegenden IQWiG-Berichten wird in der dargestellten Weise auch bezogen auf andere Wirkstoffklassen und beispielsweise auch zum Themenkomplex „Stoffwechselfbstkontrolle“ durchgeführt.

Der BPI hält dieses Vorgehen für sachlich nicht gerechtfertigt und auch bezogen auf den Auftrag des G-BA an das IQWiG für nicht zulässig.

Der G-BA hat sich in seinem Auftrag im vorliegenden Bewertungsverfahren eindeutig auf Empfehlungen aus Leitlinien festgelegt. Auch das IQWiG selbst spezifiziert in seinen Einschlusskriterien, dass nur Leitlinien als Publikationstyp in das Verfahren einzuschließen sind (IQWiG-Vorbericht V09-04, Seite 8). Weiter beschreibt das IQWiG bei der Feststellung eines potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarfs des DMP lediglich den Abgleich zwischen DMP-Empfehlungen und den extrahierten Leitlinienempfehlungen (IQWiG-Vorbericht V09-04, Seite 11f.).

Es findet sich kein Hinweis, dass die Betrachtung anderer Publikationstypen als Leitlinien auftragserfüllend ist.

Vor diesem Hintergrund widerspricht es aus Sicht des Verbandes dem Auftrag, die Ergebnisse der Leitlinienrecherche den IQWiG-Berichten aus anderen Verfahren gegenüberzustellen.

Neben formalen Gründen sprechen auch inhaltliche Gründe gegen dieses Vorgehen.

Das Leitlinienglossar von AWMF und ÄZQ führt aus: „Leitlinien sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfen für die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen.“

Anforderungen der DMP an die Diabetestherapie unterscheiden sich von den durch das IQWiG festgelegten harten Endpunkten der Nutzenbewertungen.

Leitlinien nutzen Surrogate in der Patientenführung, beispielsweise „glykämische Schwankungen“ und „Senkung der Blutglucose in einen normnahen Bereich“ als Surrogate für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen (IQWiG-Vorbericht V09-04, Seite 85). Darüber hinaus drückt sich der Praxisbezug von Leitlinien noch in weiteren Punkten aus, beispielsweise Leitlinie AKdÄ 2009: „Zusammenfassend sollte der behandelnde Arzt auf die Therapie zurückgreifen, die möglichst evidenzbasiert und nach seinem pathophysiologischen Verständnis richtig ist, mit der er Erfahrungen besitzt und die der Kooperationsbereitschaft des Patienten gerecht wird.“ (IQWiG-Vorbericht V09-04, Seite 161).

In der täglichen Praxis der Behandlung des Diabetes spielt neben der Ausrichtung an höchster Evidenz insbesondere das ärztliche Erfahrungswissen eine erhebliche Rolle. So ist z.B. in Leitlinie AKdÄ 2009 festgehalten, dass die ärztliche Erfahrung und Einschätzung sowie die Kooperation des Patienten eine entscheidende Rolle bei der Therapiewahl spielt.

Es ist vor diesem Hintergrund und auch im Hinblick auf den Auftrag des G-BA an das IQWiG aus Sicht des Verbandes sachlich nicht gerechtfertigt, die Ergebnisse der Leitlinienauswertung den Ergebnissen der IQWiG-Berichte gegenüberzustellen. Leitlinien erfüllen einen anderen Zweck als die IQWiG-Berichte. Der Auftrag des G-BA sieht nicht vor, dass die Validität der Ergebnisse der Leitlinienrecherche sich an den IQWiG-Berichten messen muss. Die Spiegelung der Ergebnisse der Leitlinienrecherche ist auch schon aus dem Grund nachdrücklich zu hinterfragen, da das IQWiG als Autor der IQWiG-Berichte seine eigenen Bewertungsergebnisse und die daraus erzielten Schlussfolgerungen den Ergebnissen der Leitlinienrecherche vergleichend gegenüberstellt. Es ergibt sich somit ein Zirkelschluss, da das IQWiG als Bewerter im vorliegenden Verfahren die Berichte, die es selbst geschrieben hat, zum Maßstab dafür nimmt, ob bei von den IQWiG-Berichten abweichender Empfehlungslage in den Leitlinien ein Änderungsbedarf in Bezug auf das DMP Diabetes mellitus Typ 2 gesehen wird. Dass dies nicht der Fall ist, verwundert vor diesem Hintergrund nicht.

Dass recherchierte Leitlinienempfehlungen teilweise im Widerspruch zur Anlage 1 der RSA-ÄndV stehen, sollte aus Sicht des Verbandes um so mehr ein Grund zur Aufnahme dieser Empfehlungen in einen Diskussionsprozess sein.

Berücksichtigung von Nachweisen unterschiedlicher Evidenzstufen in Bewertungsverfahren

Die Spiegelung der Ergebnisse der Leitlinienrecherche an den Ergebnissen der IQWiG-Bewertungsverfahren lässt erkennen, dass das IQWiG sich weiterhin schwer tut, neben Nachweisen der Evidenzstufe 1 auch andere Nachweise einer niedrigeren Evidenzstufe in Bewertungsverfahren zu berücksichtigen.

Im Hinblick auf die Neuregelungen des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) ist herauszustellen, dass die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung im Hinblick auf das Frühbewertungsverfahren in § 4 Absatz 6 für das Nutzendossier die Möglichkeit vorsieht, Nachweise unterschiedlicher Evidenzstufen vorzulegen. Der Antragsteller hat dabei die Klassifizierung anhand der vorgegebenen Evidenzstufen vorzunehmen.

Das IQWiG sollte schon im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Bewertungsergebnissen über verschiedene Verfahren hinweg ein Interesse daran haben, dass ein einheitlicher Bewertungsrahmen verwendet wird. Es wäre daher im Hinblick auf den geänderten Rechtsrahmen aus Sicht des Verbandes zukünftig nicht mehr nachvollziehbar begründbar, warum nicht auch in anderen Bewertungsverfahren auf Evidenz unterhalb der Stufe 1 zurückgegriffen wird – natürlich unter Berücksichtigung der sich daraus ggf. ergebenden Limitierungen.

Dies vorausgeschickt hält es der Verband für erforderlich, dass das IQWiG sich bezgl. der Berücksichtigung der Leitlinien im vorliegenden Verfahren und insbesondere im Hinblick auf zukünftige Verfahren dieser Art der Berücksichtigung von Nachweisen unterschiedlicher Evidenz weiter öffnen muss. Leitlinien enthalten wichtige Informationen für die Ärzte in der Praxis. Sie berücksichtigen dabei neben der reinen Studienlage auch Erfahrungswissen von Ärzten, das sich aus vielen individuellen Arzt-Patienten-Kontakten speist.

Insbesondere für den Zweck der DMPs ist das ärztliche Wissen als Teil der Evidenzbasierten Medizin ein wichtiger Baustein, der nicht außer Acht gelassen werden darf. Eine Berücksichtigung der Leitlinien ist daher zur Erlangung eines vollständigen Überblicks unerlässlich. Dabei sind die Ergebnisse der Leitlinienrecherche eigenständig unter Berücksichtigung ihres Evidenzgrades zu berücksichtigen. Die in diesem Verfahren vorgenommene Spiegelung der Ergebnisse der Leitlinienrecherche an den aus Sicht des IQWiG „höherwertigen“ IQWiG-Berichten ist vor diesem Hintergrund nachdrücklich zu hinterfragen.

Berlin, 28.04.2011
DrSr/MW

A 1.2 Deutscher Diabetiker Bund e.V.

Autoren:

Lilienfeld-Toal, Hermann

Finck, Hermann



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

Der Bundesvorstand

[REDACTED]
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Ihr Ansprechpartner:
Prof. Dr. med. Hermann von
Lilienfeld-Toal
Vorsitzender des wissenschaft-
lichen Beirats des DDB

[REDACTED]
Kassel, 29.04.2011

**Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes e. V. zum Vorbericht
„Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer
und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2“
Auftrag V09-04**

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

für den Deutschen Diabetiker Bund möchten wir zu dem Vorbericht zum Auftrag V09-04 Version 1.0 vom 21.3.2011 wie folgt Stellung nehmen. Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie bei der endgültigen Bearbeitung des Berichtes diese Überlegungen berücksichtigen würden.

Aus der Fülle der Aspekte, die in den Leitlinien berührt werden, haben wir vier herausgegriffen, die uns ungenau behandelt erschienen:

1.) Blutzuckerselbstkontrolle (BZSK)

Jede Leitlinie, die sich mit der Schulung der Diabetiker beschäftigt, weist das Erlernen der BZSK als notwendigen Bestandteil der Auseinandersetzung des Betroffenen mit seiner Erkrankung aus. In allen Leitlinien wird die BZSK empfohlen für besondere Situationen, in denen zu erwarten ist, dass der Blutzucker erhöht oder verändert ist. Eine „routinemäßige Messung“ würde darüber hinaus bedeuten, dass Patienten eine BZSK ohne besonderen Anlass durchführen.

Von einer „inhaltlichen Inkonsistenz der Empfehlungen (S. 65 , dritter Absatz)“ kann daher keine Rede sein, es wird durchgehend empfohlen, die Betroffenen mit der Möglichkeit zur BSK auszustatten.

Das Zitieren des – nach unserer Auffassung, und nach Auffassung vieler wissenschaftlicher Gesellschaften falschen - Gutachtens des IQWiG zu dieser Frage (s.S. 65, 4.Absatz) erzeugt den unkorrekten Eindruck, dass die in den Leitlinien empfohlenen Anwendungen des BZSK ebenfalls diese für überflüssig erachten.

Das ist aber nicht der Fall. Es ist eindeutig, dass die Leitlinien die BZSK durchgehend empfehlen, entweder auf routinemäßiger Basis, oder nicht routinemäßig. Dies gilt nach den Leitlinien auch für Typ-2-Diabetiker, die kein Insulin verwenden.

Ein DMP für Typ-2-Diabetiker muss daher die Möglichkeit zur BZSK enthalten.

2.) Glitazone

Ähnlich wie in dem Verordnungsausschluss, wie er vom G-BA begründet wurde, führt diese Analyse der Leitlinien ganz überwiegend die Probleme einer Therapie mit einem Glitazon auf (S.67, 3.Absatz). Ein Bemühen, die Nachteile mit den Vorteilen dieser Medikamentengruppe abzuwägen, wie es in medizinischen Therapie Entscheidungen üblich ist, wird nicht sichtbar. Damit bleibt es erstaunlich, dass bei den hier aufgeführten Problemen und auch angesichts der Begründung des Verordnungsausschlusses des G-BA diese Medikamentengruppe sich immer noch in so vielen Leitlinien Empfehlungen wiederfindet.

Das Zitieren des IQWiG Berichtes A05-05A, in dem diese Abwägung nicht vorgenommen wurde, ist daher am Ende der Passage zu den Glitazonen (S.71, 5. Abschnitt) kein adäquater Schluss für die Darstellung dieser Frage

Es ist nach EbM eindeutig, dass bei richtiger Indikation die Vorteile dieser Substanzen (Unterdrückung der Insulin Resistenz, Verwendbarkeit bei Niereninsuffizienz und Reduktion von Reapoplexen) für die Betroffenen erhalten bleiben müssen.

Aus diesem Grunde muss die Möglichkeit des Einsatzes der Glitazone auch im DMP für Typ-2-Diabetiker gegeben sein. Der Bericht des IQWiG muss daher entsprechend der großen Zahl der so empfehlenden Leitlinien die Verwendung eines Glitazon ermöglichen.

3.) Zu den kurzwirksamen Insulinanaloga:

Das IQWiG zog als Beleg des Fehlens des Nutzens der kurzwirksamen Insulinanaloga Studien heran, in denen bei einem Vergleich mit Human Insulin kein Unterschied in der Höhe des unter der Therapie erzeugten HbA1c erzielt wurde. Der von uns und von anderen vorgebrachte Einwand, dass in allen diesen Studien die Insulin Gruppe das Insulin mit einem (auch im Beipackzettel als notwendig ausgewiesenen) Spritz Ess Abstand verwendete, die Analoga Gruppen aber nicht, wurde nicht verstanden oder nicht berücksichtigt. Hier wird nämlich – Messung der Lebensqualität hin oder her – eindeutig, worin der Vorteil der Analoga für die Typ 2 Diabetiker besteht, es wird zumindest eine gleich gute Einstellung bei Verzicht auf den Spritz Ess Abstand erreicht. Ist denn der Abstand zwischen den Wissenschaftlern des IQWiG und der realen Welt des Diabetikers so groß, daß sie nicht verstehen können, was ein Spritz Ess Abstand bedeutet für den Alltag?

Untersuchungen, die die Lebensqualität messen, sollten dies eigentlich abbilden. Der Umstand, dass derartige Studien den Vorteil der kurzwirksamen Insulin Analoga nur so schwach abbilden, spricht dafür, dass das Instrumentarium derartiger Studien offensichtlich wenig geeignet ist, diese Lebensqualitätsverbesserung zu erfassen. Kurze Gespräche mit wenigen Diabetikern, die auf Insulin Injektionen angewiesen sind, können den interessierten Wissenschaftler davon überzeugen.

Die Einführung der EbM Beurteilung von Maßnahmen soll ja diese Problematik, nämlich dass für eine Fragestellung noch nicht ausreichend wissenschaftliche Daten veröffentlicht sind, überbrücken. In diesem Zusammenhang folgt aus dem Dargelegten, dass Diabetiker unter Insulin Therapie mit kurzwirksamen Insulin Analoga behandelt werden müssen: Gleiches glykämisches Ergebnis plus verbesserte Lebensqualität sprechen hierfür.

Vollständig wissenschaftlich unzulässig ist der Gedanke, auf den Spritz Ess Abstand beim Einsatz von Human Insulin zu verzichten, da 1.) die vom IQWiG angeführten Studien dies nicht taten, 2.) da die einzige Studie hierzu, die vom IQWiG hierzu im Bericht A05-04 .zitierte Studie wissenschaftlich nicht aussagekräftig ist (siehe Stellungnahme des DDB zu diesem Bericht), und 3.) da es inzwischen Daten gibt, die die Verbesserung des Blutzuckers unter der richtigen Verwendung des Humaninsulins aufzeigen. (siehe S.69 2. Absatz)

Entsprechend diesen Überlegungen zitiert der vorliegende Vorentwurf ganz richtig, dass unter kurzwirksamen Insulin Analoga die postprandialen Blutzuckerwerte besser gesenkt werden, als unter Humaninsulin (S.69, 2. Absatz). In diesem Abschnitt werden auch mehrere Leitlinien zitiert, die kurzwirksame und langwirksame Insulin Analoga empfehlen. Ohne auf diese Diskrepanz weiter einzugehen, schließen die Überlegungen zu den Insulin Analoga mit einem Zitat aus dem IQWiG Bericht A05-04, dass „keine überzeugenden Belege für die Überlegenheit der kurzwirksamen Insulin Analoga ...“ existiere. Aber warum mühen sich denn so viele Leitlinien (siehe S. 69, 2. Absatz) darum, den Einsatz dieser Präparate zu empfehlen?

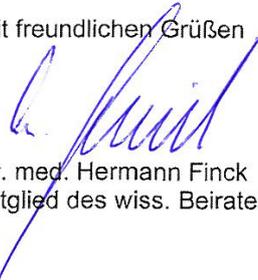
Wenn man die aufgeführten Leitlinien zusammenfasst, ist es eindeutig, dass empfohlen werden muss, die kurzwirksamen Insulin Analoga in das DMP für Typ-2-Diabetiker aufzunehmen.

4.) Langwirksame Insulin Analoga.

Hierzu enthält der Vorbericht nur sehr knappe Information. In den Leitlinien der AkdÄ (2009) wird allerdings empfohlen, unter Umständen langwirksame Insulin Analoga bei Typ-2-Diabetiker einzusetzen. In der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft aus dem Jahre 2008 wird dargestellt, dass mit den langwirksamen Insulin Analoga Glargin und Detemir eine geringere nächtliche Hypoglykämie Rate erreicht wird, als mit NPH Insulin. Soll dieser Vorteil dieser Medikation den Typ 2 Diabetikern im DMP vorenthalten werden?

Aus diesem Grunde sind langwirksame Insulin Analoga in das DMP aufzunehmen.

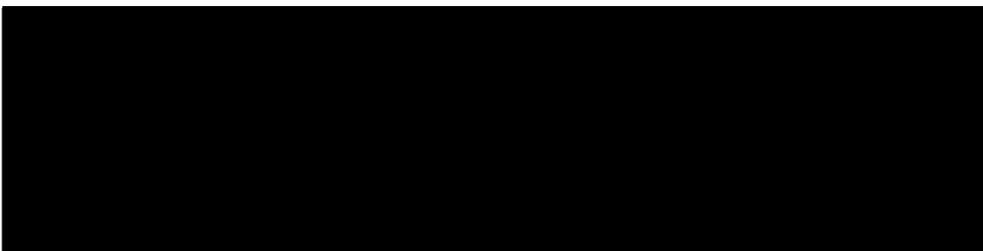
Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Hermann Finck
Mitglied des wiss. Beirates



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



A 1.3 Deutsche Krankenhaus Gesellschaft

Autoren:

Brenske, Michael

Dippmann, Anja Katharina

Krummrey, Gert



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
-IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht V09-04-
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburgerstr. 27
51105 Köln

- vorab per E-mail -

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
GI					GI				
AM					KomIn				
NMV					VW				
VQ					GÖ				
Biometrie									

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

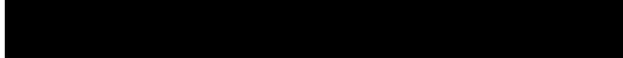
EINGEGANGEN

02 Mai 2011

Unser Zeichen

V

Telefon



Telefax

Datum

28.04.2011

**Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Vorbericht V09-04
"Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und re-
levanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2"**

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

für die Möglichkeit, als eine Trägerorganisation des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu oben genanntem Vorbericht Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns recht herzlich. Das IQWiG wurde vom G-BA mit Beschluss vom 17.12.2009 u. a. beauftragt, am Rahmen und an der Struktur des bestehenden DMP Diabetes mellitus Typ 2 orientiert,

- eine Recherche zu neuen, auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbaren thematisch relevanten für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 durchzuführen,
- eine Leitlinienauswahl und -bewertung anhand methodischer Kriterien (z. B. DELBI) vorzunehmen, unter Benennung auch derjenigen Leitlinien, die nicht berücksichtigt wurden
- die für die Versorgung im DMP relevanten Leitlinienempfehlungen zu extrahieren und
- Leitlinienempfehlungen, die einen potentiellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf begründen, besonders zu kennzeichnen.

Dies zugrunde legend, möchten wir zu folgenden Punkten Stellung nehmen.

- 1) Im Vorbericht wird im Kapitel 5.4.7.2.5 „Therapie des diabetischen Fußulkus“ (Seiten 96, 98, 99) ausgeführt, dass durch zwei Leitlinien (SIGN 2010 und WHS 2006) die „negative pressure wound therapy“ (Vakuumversiegelungstherapie) bei der Wundbehandlung des diabetischen Fußulkus mit hohem respektive höchstem „level of evidence“ und „grade of recommendation“ empfohlen wird. Die Vakuumversiegelungstherapie zur Wundbehandlung des diabetischen Fußulkus wird in der Anlage 1 der 20. Verordnung

zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung nicht genannt. Es ist für uns nicht nachvollziehbar, dass diese aktuellen Leitlinienempfehlungen im vorliegenden Bericht mittels einer unsystematischen (selektiven) Literatursammlung interpretiert und mit einem Verweis auf den IQWiG Bericht N04-03 aus 2006, der seinerzeit zum Ergebnis kam, dass (Zitat) *„keine Belege mit ausreichender Ergebnissicherheit für eine Überlegenheit der Vakuumversiegelungstherapie gegenüber der konventionellen Wundbehandlung existieren“* und dem Rapid Report N06-02 aus 2007, der dieses Fazit aufrecht erhielt, kommentiert werden. Im Vorbericht wird daraufhin die Schlussfolgerung *„daher ergibt sich für die Vakuumversiegelungstherapie kein Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf“* [für das DMP Diabetes mellitus Typ 2] formuliert. Diese Schlussfolgerung erfüllt aus unserer Sicht nicht die im Vorbericht selbst aufgestellten methodischen Vorgaben. Im Kapitel „Synthese der Empfehlungen“ (Seite 45 des Vorberichts) heißt es (Zitat) *„Bei Empfehlungen, die inhaltlich konsistent und mehrheitlich mit hohem Empfehlungs- bzw. Evidenzgrad versehen sind, wurde ein potenzieller Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf festgestellt. Ein potenzieller Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf wurde bei Empfehlungen zur Diskussion gestellt, die in verschiedenen Leitlinien inhaltlich konsistent und mindestens teilweise mit einem hohen Empfehlungs- bzw. Evidenzgrad belegt sind. Auch wenn neue Aspekte für das DMP von nur einer einzelnen Leitlinie dargelegt werden und mit hohem Empfehlungs- bzw. Evidenzgrad versehen sind, wurde ein potenzieller Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf zur Diskussion gestellt.“* Die o. g. Empfehlungen der SIGN 2010 und WHS 2006 Leitlinien erfüllen diese Bedingungen. Darüber hinaus ist das Vorgehen nicht auftragskonform: Die Empfehlungen der SIGN 2010 und WHS 2006 Leitlinien stellen einen möglichen neuen Aspekt für das DMP dar, der überdies mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad versehen ist. Dem Auftrag folgend, sollte daraus u. E. eine besondere Kennzeichnung als potentiell ergänzungsrelevante Leitlinienempfehlung in der Diskussion und im Fazit auf den Seiten xiii, 114ff und 120 resultieren, wo andere Empfehlungen der gleichen Relevanz aufgeführt werden. Nur eine transparente und ausgewogene, den Auftragsgegenstand vollständig berücksichtigende Darstellung wird die Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses letztlich in die Lage versetzen, anhand umfassender Informationen ihre Beratungen zur Aktualisierung des DMP Diabetes mellitus Typ 2 führen zu können. Der Sonderweg des Berichtes an diesem Punkt macht zudem aus genereller methodischer Sicht keinen Sinn, da andernfalls weitere Erkenntnisquellen (z.B. Systematische Reviews) nicht nur zum Thema Vakuumversiegelungstherapie sondern auch zu allen anderen medizinischen Inhalten des DMP systematisch recherchiert und geprüft werden müssten. Dies entspricht weder dem Auftragsgegenstand noch erscheint es vom Aufwand her sinnvoll. Ergänzend ist im Übrigen anzumerken, dass sich die zitierten IQWiG-Berichte zur Vakuumversiegelungstherapie auf Recherchen stützen, die lediglich Literatur bis Dezember 2006 umfasst, wogegen die SIGN 2010-Leitlinie auch Publikationen aus 2008 einschließt. Dies erschwert den Vergleich der SIGN-Leitlinie mit den IQWiG-Berichten zusätzlich.

- 2) Es mag zwar von Interesse sein, dass in einem Bericht des IQWiG auch auf andere, das Thema ebenfalls potentiell betreffende Berichte des IQWiG (zu Stoffwechselformenkontrolle / Urinzuckerselbstmessung, Gliniden und kurz- sowie langwirksamen Insulinanaloga) hingewiesen wird. Gleichwohl gilt auch hier, dass mit Blick auf die methodische Stringenz (s. a. Punkt 1) eine Diskussion von Leitlinienempfehlungen anhand weiterer, nicht systematisch recherchierter Erkenntnisquellen nicht zielführend im Sinne des Auftrags erscheint.

- 3) Auf Seite 96 werden mehrere Empfehlungen zur Therapie des diabetischen Fußulkus aufgeführt, darunter (Zitat) „*Schienen / Orthesen für Diabetiker sollen eine Einlegesohle erhalten, die einen vollständigen Kontakt zur Fußsohle hat, vorgefertigte Schienen/ Orthesen sollen nicht abnehmbar sein (SIGN 2010 [GoR GPP, B, LoE 1++, 1+, 2++])*“. Der letzte Halbsatz bezieht sich offensichtlich auf die Empfehlung in SIGN 2010 im Kapitel „pressure relief“ (Druckentlastung). Hier wird darauf abgehoben, dass vorgefertigte Gehhilfen (damit könnte zum Beispiel ein anschnallbarer Vorfußentlastungsschuh gemeint sein) „irremovable“ (unverrückbar), also ohne die Möglichkeit, zu Verrutschen, angebracht werden sollen. Abnehmbar indes sollte eine solche Schiene oder Orthese in jedem Falle bleiben. Es erscheint zweckmäßig, die inhaltliche Kohärenz bei Übersetzungen einer Überprüfung zu unterziehen.
- 4) Der im Bericht selbst aufgestellten methodischen Vorgabe folgend, dass (Zitat Seite 45) „*wenn neue Aspekte für das DMP von nur einer einzelnen Leitlinie dargelegt werden und mit hohem Empfehlungs- bzw. Evidenzgrad versehen sind*“, „[...] ein potenzieller Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf zur Diskussion gestellt“ [wird], erscheint es sachgerecht, einen zusätzlichen Aspekt in die Liste derjenigen Empfehlungen zur Prävention des diabetischen Fußsyndroms aufzunehmen, die eine potentielle Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsrelevanz besitzen. Dies betrifft die Empfehlung der Leitlinien NVL-Fuß 2010 (GoR hoch), der ADA 2010 (LoE C) und der WHS 2006 (LoE 1), den Gefäßzustand mittels Arm-Bein-Index zu erheben. Diese Empfehlung geht über die Empfehlungen zur reinen Pulsmessung der Anlage 1 der 20. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung deutlich hinaus und sollte daher auftragsgemäß ebenfalls im Fazit als potentiell relevant für eine Ergänzung des DMP angeführt werden.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichts 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. M. Brenske
Stellv. Geschäftsführer Dezernat Medizin

Dr. med. A. K. Dippmann
Referentin Dezernat Medizin

Dr. med. G. Krümmrey
Referent Dezernat Medizin

A 1.4 Lilly Deutschland GmbH

Autoren:

Witte, Hanna

Haupt, Andreas

Kretschmer, Beate



Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
– IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht V09-04 –
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Dr. Hanna Witte



28. April 2011

Stellungnahme der Firma Lilly Deutschland GmbH zum IQWiG-Vorbericht V09-04

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

in Ihrem Vorbericht V09-04 haben Sie eine systematische Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP Diabetes Typ 2 durchgeführt.

In den folgenden Punkten stimmen wir mit den von Ihnen gezogenen Schlussfolgerungen nicht überein:

1. Die unter dem Gliederungspunkt 1.4 „Basistherapie“ gegebenen Hinweise zur Gewichtskontrolle und zur Reduktion von Übergewicht als wesentliche Therapieziele sind ein Schritt in die richtige Richtung. Allerdings wird dieser Punkt durch die Empfehlung von insulinotropen Substanzen wie Sulfonylharnstoffen zur First Line-Therapie konterkariert.

Wir sind der Meinung, dass der enormen Bedeutung der Adipositas auf den Therapieverlauf des Diabetes Typ 2 auch ein entsprechender Stellenwert – auch in Bezug auf die damit verbundenen Therapieempfehlungen – eingeräumt werden sollte.

2. Die im Abschnitt 1.5 „Blutglukosesenkende Therapie“ gezogenen Schlussfolgerungen basieren auf Leitlinien. Dabei wurden allerdings nur die auf der Grundlage von RCTs gegebenen Empfehlungen einbezogen; Erkenntnisse, die auf Studien mit weniger hohem Evidenzgrad basieren, wurden nicht berücksichtigt.

Die auf dieser Methodik basierende Empfehlung von Sulfonylharnstoffen zur primären Monotherapie entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse und sollte gestrichen werden. Darüber hinaus gibt es vielfältige Belege für den Nutzen der Therapie mit DPP-4-Inhibitoren, Inkretinmimetika und Analoginsulinen. Diese Tatsache sollte deutlich herausgestellt werden.

Dazu möchten wir Sie bitten, die im Folgenden angeführten Evidenzen zu berücksichtigen:



1. Gliederungspunkt 1.4 „Basistherapie“

In den Unterpunkten „Allgemeine Massnahmen“ und „Ernährungsberatung“ wird darauf hingewiesen, dass Gewichtskontrolle und die Reduktion von Übergewicht wesentliche Therapieziele sind. Insbesondere bei adipösen Patienten wird sogar eine medikamentöse oder chirurgische Intervention empfohlen.

Trotzdem werden im Abschnitt 1.5 „Blutglukosesenkende Therapie“ zur primären Monotherapie Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patienten) und Humaninsulin empfohlen.

Aus unserer Sicht ist die Empfehlung dieser insulinotropen Substanzen nicht nachvollziehbar. Denn der Body Mass Index (BMI) ist bei Diabetes mellitus Typ 2 ein Faktor, der den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflusst.

Tatsächlich leidet in Deutschland etwa ein Drittel (34%) der Patienten mit Diabetes Typ 2 unter Adipositas. In Bezug auf die gesamte Bevölkerung sind 20,5% der Männer und 21,1% der Frauen im Alter von 18 bis 80 Jahren adipös [von Lengerke *et al.*, 2010]. Damit liegt Deutschland bei Übergewicht und Adipositas im europäischen Vergleich auf dem ersten Platz [RKI, 2007].

Zusätzlich zu mikro- und makrovaskulären Erkrankungen stellt Adipositas (BMI > 30) bei Patienten mit Diabetes Typ 2 ein weiteres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko dar [Williamson *et al.*, 2000]. Andererseits ist eine Verringerung des Körpergewichts mit einer Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskulären Erkrankungen und Sterblichkeit verbunden. So konnte bei adipösen Patienten in einem Zeitraum von 12 Jahren eine 25% niedrigere Mortalitätsrate und eine 28% niedrigere Rate für kardiovaskuläre Erkrankungen durch eine Absenkung des Gewichts um 5,8 BMI-Punkten gezeigt werden [Williamson *et al.*, 2000]. Einen ähnlichen Effekt zeigt die Diabetes Prevention Research Group, die eine signifikante Verbesserung von verschiedenen Parametern (Inzidenz für Diabetes, Nüchternblutglukose, HbA1c, Hospitalisierung und Mortalität) bei einer durchschnittlichen BMI-Reduktion von 2,2 Punkten über 2,8 Jahre feststellte [Knowler *et al.*, 2002].

Aus diesen Zahlen wird deutlich, dass der Stellenwert der Adipositas bei der Therapie des Diabetes Typ 2 leider noch allzu oft unterschätzt wird. Tatsache ist jedoch, dass es sich bei Adipositas nicht um ein kosmetisches Problem, sondern um eine Erkrankung mit epidemischen Ausmassen handelt, die darüber hinaus eminenten Einfluss auf den Therapieverlauf des Diabetes hat. Deshalb sollte bei allen Patienten mit Diabetes Typ 2 – egal ob übergewichtig oder nicht – der Kontrolle des Körpergewichts von Beginn der Therapie an grösstmögliche Sorgfalt gewidmet werden.

Lange Zeit war bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes eine Gewichtszunahme aufgrund des anabolen Effekts von Insulin, der mit insulinotropen Substanzen wie Sulfonylharnstoffen und Insulinen einher geht, eine unausweichliche Begleiterscheinung der Therapie. Damit wurde allerdings nur eine Pathologie der Erkrankung, nämlich der β -Zell-Defekt behandelt und der relative Insulinmangel ausgeglichen. Gleichzeitig wurde aber die Insulinresistenz – die zweite Pathologie des Diabetes Typ 2 – durch diese Therapie

verschlechtert, so dass ein Fortschreiten der Erkrankung unausweichlich in Kauf genommen wurde.

Moderne Präparate zur antihyperglykämischen Therapie wirken gewichtsneutral (Beispiel: DPP-4-Inhibitoren) oder sogar gewichtsreduzierend (Beispiel: Inkretinmimetika) und können daher die Insulinresistenz nicht steigern oder senken sie sogar.

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass mit Exenatide therapierte Patienten an Gewicht verlieren, anders als bei einer Insulintherapie, unter der die Patienten üblicherweise an Gewicht zunehmen [Barnett *et al.*, 2007; Heine *et al.*, 2005; Nauck *et al.*, 2007]. Darüber hinaus führt bei Patienten, die mit der maximalen Dosis oraler Antidiabetika wie Metformin oder Sulfonylharnstoff oder einer Kombination der beiden Wirkstoffe nicht die gewünschte glykämische Kontrolle erzielen, die Therapie mit Exenatide zu einer signifikanten Senkung des Blutzuckerspiegels. Diese ist vergleichbar mit dem Effekt einer Insulinsubstitutionstherapie [Barnett *et al.*, 2007; Heine *et al.*, 2005; Nauck *et al.*, 2007]. Ausserdem ist unter der Behandlung mit Exenatide die Rate an nächtlichen Hypoglykämien geringer als bei Insulin [Heine *et al.*, 2005].

So ist auch der DDG-Leitlinie zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zu entnehmen, dass die Behandlung mit Exenatide nach mehreren Wochen in der Regel zu einer Reduktion des Körpergewichts führt. Weiterhin werden als Vorteile der Therapie mit Exenatide die Glukosekontrolle ohne Hypoglykämie-Risiko sowie eine Blutdrucksenkung genannt [Matthaei *et al.*, 2009]. In den Therapieempfehlungen der AKDÄ wird geschlussfolgert: „Die antihyperglykämische und gewichtsreduzierende Wirkung von Exenatide ist gut belegt“ [AKDÄ, 2009].

Hieraus sollte die logische Konsequenz gezogen werden und gerade für die Gruppe der adipösen Patienten mit Diabetes Typ 2 bei Versagen der primären Monotherapie mit Metformin vorrangig Exenatide eingesetzt werden, um weitere diabetesabhängige und -unabhängige Folgeerkrankungen durch das meist progrediente Übergewicht unter einer Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoff bei Menschen mit Diabetes Typ 2 zu vermeiden.

Bei nicht übergewichtigen und leicht übergewichtigen Patienten mit Diabetes Typ 2 ist aufgrund des besseren Sicherheitsprofils und der neutralen Gewichtsentwicklung eine Therapie mit einem DPP-4-Inhibitors den Sulfonylharnstoffen vorzuziehen.

In einer Metaanalyse wurde die Gewichtsentwicklung unter DPP-4-Inhibitoren analysiert. Dabei zeigte sich nur eine geringe Gewichtszunahme unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Plazebo [Barnett *et al.*, 2006]. In der DDG-Leitlinie wird dazu geschlussfolgert: „Besonders günstig ist die Kombination mit Metformin, besonders in Bezug auf die Gewichtsentwicklung und das mit Plazebo vergleichbare Hypoglykämierisiko“ [Matthaei *et al.*, 2009]. DPP-4-Inhibitoren haben keine negativen Auswirkungen auf das Körpergewicht, ebenso wenig wie auf die Hypoglykämierate [AKDÄ, 2009]. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Rahmen der Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin festgestellt: „Ein signifikanter Effekt auf das Körpergewicht wurde in Kombination mit Metformin bzw. Glitazonen nicht beobachtet“ [Therapiehinweis Sitagliptin, 2008]. Und weiter: „Vildagliptin hat überwiegend keinen signifikanten Einfluss auf das Körpergewicht“ [Therapiehinweis Vildagliptin, 2009].

Insgesamt bietet die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren sowohl im Hinblick auf das Körpergewicht als auch unter Sicherheitsaspekten Vorteile gegenüber Sulfonylharnstoff und Insulin.

2. Gliederungspunkt 1.5 „Blutglukosesenkende Therapie“

In der primären Monotherapie werden zur Blutglukosesenkenden Behandlung Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patienten), Metformin und Humaninsulin empfohlen. Auf eine Empfehlung weiterer Wirkstoffe, wie etwa DPP-4-Inhibitoren, Inkretinmimetika und Analoginsuline, wird mit dem Hinweis auf fehlende Belege zu patientenrelevanten Endpunkten und Langzeitergebnissen verzichtet.

Wir sind der Meinung, dass

- vielfältige Belege existieren, die für eine Empfehlung moderner Therapien wie DPP-4-Inhibitoren, Inkretinmimetika und Analoginsuline sprechen, insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme.
- eine Empfehlung von Sulfonylharnstoffen zur primären Monotherapie nicht dem gegenwärtigen Stand der medizinischen Forschung entspricht.

Tatsächlich gibt es verschiedene Leitlinien und wissenschaftliche Publikationen, die unseren Standpunkt stützen.

DPP-4-Inhibitoren und Inkretinmimetika stehen erst seit wenigen Jahren zur Therapie des Diabetes Typ 2 zur Verfügung. Trotzdem gibt es bereits zahlreiche Publikationen und Leitlinien, die diese Wirkstoffe empfehlen (weitere Details dazu sind unseren Ausführungen unter dem Gliederungspunkt 1.4 „Basistherapie“ zu entnehmen).

In Bezug auf die Therapie mit Insulinanaloga ist in der DDG-Leitlinie zu lesen: „Die prandiale Insulintherapie bzw. die ICT kann bei Typ-2-Diabetikern mit Normal-Insulin oder Insulin-Analoga (...) durchgeführt werden. Der Vorteil der Insulin-Analoga besteht darin, dass ein Spritz-Ess-Abstand nicht eingehalten werden muss, Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien nicht notwendig sind, die postprandialen Blutglukosespitzen besser beeinflusst werden und die Hypoglykämieeigung in einigen Studien geringer ist als unter Normal-Insulin. So konnte in einer 6-monatigen randomisierten, crossover Multicenter-Studie mit 722 Typ-2-Diabetikern gezeigt werden, dass die postprandialen Blutglukosespitzen geringer und die Hypoglykämien seltener unter Insulin lispro gegenüber Humaninsulin waren“ [Matthaei *et al.*, 2009]. Den Therapieempfehlungen der AKDÄ ist zu entnehmen: „Die kurzwirkenden Analoginsuline verfügen über eine dem Normalinsulin ähnliche Wirkung auf den Nüchternblutzucker und HbA1c, führen aber zu einer verbesserten postprandialen Glukosesenkung bei Diabetes mellitus Typ 2.“ Und weiter: „Für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von kurzwirkenden Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin waren bei weitgehend vergleichbarer therapeutischer Wirksamkeit ausschliesslich wirtschaftliche Kriterien ausschlaggebend“ [AKDÄ, 2009].

Die im Rahmen dieser Leitlinien gegebenen Therapieempfehlungen orientieren sich an klinischen Studien. Wie nach wissenschaftlichen Standards üblich, wird randomisierten, kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs) dabei der höchste Evidenzgrad zugesprochen, während Beobachtungsstudien eine geringere Aussagekraft zugeordnet wird. Anders als die für die Erstellung von Leitlinien zuständigen Expertenkommissionen, akzeptiert das IQWiG ausschliesslich Daten mit höchster wissenschaftlicher Evidenz als Grundlage für Therapieempfehlungen.

Dieses Vorgehen des IQWiG entspricht allerdings in keiner Weise den internationalen Standards. So führt das NICE beispielsweise aus, dass in die Bewertung Kohortenstudien, Studien zum Verlauf der Erkrankung, RCTs und Querschnittsstudien eingehen sollten. An anderer Stelle heisst es: "(...) Es ist jedoch wichtig festzuhalten (...) dass RCTs meistens nur ausgewählte Populationen, kurze Zeiträume und spezifische Vergleichssubstanzen untersuchen. Hochqualitative Beobachtungsstudien werden häufig benötigt, um die Daten aus RCTs zu ergänzen" [Philips *et al.*, 2004]. Die ausschliessliche Einbeziehung von RCTs entspricht daher weder dem wissenschaftlichen Standard der evidenzbasierten Medizin noch den internationalen Standards der Nutzenbewertung.

In der Praxis wird ein gegebenes Therapieregime meist nur durch wenige RCTs, dafür aber durch eine Vielzahl der Realität eher entsprechenden Beobachtungsstudien untersucht. Da nach der Methodik des IQWiG diese Beobachtungsstudien nicht mit in die Bewertung einbezogen werden, resultiert im Fall der kurzwirksamen Analoginsulinen eine lückenhafte Datenlage, die keine Rückschlüsse auf den Langzeitnutzen zulässt. Unter Einbeziehung aller verfügbaren Daten bietet sich dagegen ein ganz anderes Bild. So liegen für das kurzwirksame Analoginsulin lispro Daten zur Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Pharmakovigilanzüberwachung über einen Zeitraum von 15 Jahren vor. Die Daten werden den Behörden regelmässig zur Verfügung gestellt und es sind keinerlei Sicherheitsbedenken bekannt.

Darüber hinaus wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass Insulin lispro in Bezug auf die Wirksamkeit und das Risikoprofil zumindest gleichwertig mit Humaninsulin ist. Beim Vergleich von Normalinsulin und Insulin lispro ergibt sich eine gleichwertige Senkung des HbA1c. Gleichzeitig führt Insulin lispro zu einer stärkeren Absenkung des postprandialen Glukosespiegels [Shukla *et al.*, 1999; Singh *et al.*, 2009]. Bezüglich der Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien sowie der Rate an schwerwiegenden Hypoglykämien im gesamten Tagesverlauf konnte bei Jugendlichen sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin lispro gezeigt werden [Singh *et al.*, 2009].

Insulin lispro sollte daher gleichwertig mit Humaninsulin und gemäss seinem Zulassungsstatus auch zur Ersteinstellung des Diabetes mellitus empfohlen werden: „HUMALOG® ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus“ [Fachinformation Humalog®, 2009].

Ein weiteres Beispiel dafür, wie sich durch die Gestaltung der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien die Datenlage verändert, bietet die Wirkstoffklasse der Sulfonylharnstoffe.

Die Stellenwert von Sulfonylharnstoffen als First Line-Therapie ist im Wesentlichen auf die Evidenz der Studie UKPDS zurückzuführen [UKPDS Study Group, 1998 (UKPDS 33); UKPDS Study Group, 1998 (UKPDS 34)]. Zwar konnte in der UKPDS ein Vorteil von

Sulfonylharnstoffen gegenüber der nichtmedikamentös behandelten Vergleichsgruppe in Bezug auf mikrovaskuläre Komplikationen gezeigt werden [UKPDS Study Group, 1998 (UKPDS 33)], im Hinblick auf die makrovaskulären Endpunkte erbrachte die UKPDS allerdings nur für Metformin eine Reduktion der makrovaskulären Ereignisse. Sulfonylharnstoffe hingegen führten in Kombination mit Metformin sogar zu einer Steigerung der Eventrate [UKPDS Study Group, 1998 (UKPDS 34)]. Bei Patienten mit Diabetes Typ 2 ist aber gerade die Senkung der makrovaskulären Mortalität das höchste Therapieziel, da hier der Hauptgrund der gesteigerten Mortalität suchen ist.

Darüber hinaus ging die Behandlung mit Sulfonylharnstoff mit einem signifikant erhöhten Hypoglykämierisiko einher [UKPDS Study Group, 1998 (UKPDS 33); UKPDS Study Group, 1998 (UKPDS 34)]. Eine Hypoglykämie ist in der Diabetesbehandlung eine unerwünschte Nebenwirkung, die insbesondere in Folge der Behandlung mit insulinotropen Therapeutika wie Sulfonylharnstoffen und Insulinen auftritt. Von besonderer Bedeutung sind schwere Hypoglykämien. Diese sind mit einem signifikanten 2,4- bzw. 4-fach erhöhten Risiko für schwere makro- oder mikrovaskuläre Ereignisse assoziiert. So dauert es nach der ersten Hypoglykämie durchschnittlich 1,56 Jahre bis zu einem mikro- oder makrovaskulären Ereignis. Auch bei leichten und moderaten Hypoglykämien ist die Rate der schweren makrovaskulären Ereignisse immer noch signifikant um das 1,3-fache erhöht [Zoungas *et al.* 2010]. Ziel der Diabetes therapie sollte daher eine möglichst lange Verzögerung von Therapien sein, die mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien einher gehen.

In Anbetracht der Datenlage sollte der Stellenwert von Sulfonylharnstoffen im Therapiekontinuum kritisch hinterfragt werden. Sulfonylharnstoffe werden zwar noch immer in vielen Leitlinien empfohlen, mittlerweile mehren sich jedoch die Hinweise auf gravierende Nebenwirkungen.

So ist den Therapieempfehlungen der AKDÄ zu entnehmen, dass Sulfonylharnstoffe zur Langzeitmonotherapie ungeeignet sind, da die Wirksamkeit in der Regel im Behandlungsverlauf nachlässt [AKDÄ 2009], 2009], was beispielsweise im ADOPT-Trial eindrucksvoll gezeigt wurde [Kahn *et al.*, 2006]. In der Leitlinie der DDG wird darauf hingewiesen, dass Glibenclamid in der Monotherapie nur für Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit indiziert ist, wobei als Nachteile der Therapie die Hypoglykämiegefahr und Gewichtszunahme genannt sind [Matthaei *et al.*, 2009].

Verschiedene Publikationen kamen darüber hinaus sogar zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu Metformin mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und einer gesteigerten Mortalitätsrate assoziiert ist [Azoulay *et al.*, 2010; Evans *et al.*, 2006; Schramm *et al.*, 2011]. Diese Ergebnisse sind wiederum konsistent mit der in der UKPDS – einer Studie mit dem Evidenzgrad einer RCT – nachgewiesenen Excessmortalität bei einer Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff [UKPDS Study Group, 1998 (UKPDS 34)].

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Daten zu harten klinischen Endpunkten für Sulfonylharnstoff im Wesentlichen auf der UKPDS basieren, wobei lediglich für mikrovaskuläre Endpunkte ein positives Ergebnis gezeigt werden konnte.

Dem steht eine Vielzahl von Beobachtungsstudien gegenüber, die zu deutlich widersprüchlichen Ergebnissen kommen. Diese Studien entsprechen zwar nicht den Standards einer RCT, haben in ihrer Gesamtheit aber aufgrund der hohen Zahl an Teilnehmern - trotz der Wahrscheinlichkeit für einen Bias aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns - eine hohe Aussagekraft.

Somit entsteht erst unter Einbeziehung auch von Studien, die nicht den hohen Qualitätskriterien von RCTs entsprechen, ein vollständiges Bild des Nutzen-Schaden-Profiles von Sulfonylharnstoffen. Im Hinblick auf diese Datenlage halten wir ein First Line-Empfehlung von Sulfonylharnstoffen und auch die bevorzugte Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin zur Therapie des Diabetes Typ 2 für nicht haltbar, insbesondere da bei den oralen Antidiabetika ein breites Spektrum verschiedener Wirkstoffe vielfältige Alternativen bietet.

Zusammenfassend sind wir der Meinung, dass in den Empfehlungen für das DMP Diabetes Typ 2 die Bedeutung der Gewichtskontrolle bzw. Gewichtsreduktion für das Erreichen der Therapieziele einen höheren Stellenwert bekommen sollte. Damit einher geht auch die Empfehlung einer adäquaten medikamentösen Therapie.

Darüber hinaus sollte die Leitlinienrecherche für das DMP sämtliche verfügbaren Evidenzen berücksichtigen. Ein Ausschluss von qualitativ hochwertigen Studien aufgrund der nicht international anerkannten Standards entsprechenden Methodik des IQWiG ist nicht nachvollziehbar und resultiert in Therapieempfehlungen, die nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechen.

Mit freundlichen Grüßen,



Dr. Hanna Witte
Health Care Relations
Lilly Deutschland GmbH



Prof. Dr. Beate Kretschmer
Health Care Relations
Lilly Deutschland GmbH



PD. Dr. Axel Haupt
Clinical Research Physician
Lilly Deutschland GmbH

A 1.5 Novartis Pharma GmbH

Autoren:

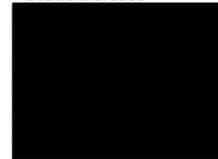
Dworak, Markus

Lenhardt, Peter

Lied, Tobias

Tobias Lied

Novartis Pharma GmbH
Nürnberg
Postfachadresse



Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

EINGEGANGEN
03. Mai 2011

26. April 2011

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VQ					GÖ				
Biometrie									

IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht V09-04

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

anbei erhalten Sie eine kurze Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zum Vorbericht Ihres Auftrags:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2.

Mit freundlichen Grüßen aus Nürnberg

Tobias Lied
Market Access Manager

Dr. Markus Dworak
Projektleiter klinische Forschung (CVM)



Basierend auf der aktuellen Leitlinien- und Studienlage haben wir folgende Anmerkungen und Ergänzungen. Wir bitten Sie, folgende Punkte bei der Bewertung und Extraktion des DMP für Diabetes mellitus Typ 2 zu berücksichtigen.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Keine Anmerkungen

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

An dieser Stelle möchten wir Sie auf die aktuelle Datenlage zu Vildagliptin hinweisen und bitten Sie darum, folgende Studien im weiteren Verfahren zu berücksichtigen:

Sicherheitsdaten zur Hepatotoxizität und Langzeittherapie:

Ligueros-Saylan M. et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12: 495–509, 2010. In dieser Metaanalyse mit den Daten von mehr als 13.000 Patienten aus Vildagliptinstudien mit Beobachtungszeiträumen von 12 bis 104 Wochen zeigten sich keine erhöhten Raten von Leberschädigungen unter Vildagliptin im Vergleich zu allen Komparatoren (Placebo und aktive Komparatoren).

Sicherheitsdaten zur cerebro-vaskulären Sicherheit und Langzeittherapie:

Schweizer A. et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12: 485–494, 2010. In dieser Metaanalyse mit den Daten von mehr als 13.000 Patienten aus Vildagliptinstudien mit Beobachtungszeiträumen von 12 bis 104 Wochen zeigten sich keine erhöhten Raten von cerebrovaskulären Ereignissen unter Vildagliptin im Vergleich zu allen Komparatoren (Placebo und aktive Komparatoren).

Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bei älteren Typ 2 Diabetes mellitus Patienten:

Schweizer et al., Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009; 11: 804–812

Schweizer et al., Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010; 13: 55-64.

In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass Vildagliptin bei älteren Patienten wirksam und sicher ist und zu keinen schwerwiegenden Hypoglykämien führt.

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

a. Evidenzbasierte DDG Leitlinie - Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (2009) [DDG 2009]

Vorbericht V09-04, S. 330:

Der Ausschluss der aktuellen „Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft“ (Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2009; 4(1): 32-64) von 2009 nach „E5“ und die damit verbundene Nichtberücksichtigung ist aus unserer Sicht fragwürdig.

Laut Absatz 4.1.4 werden nur Leitlinien herangezogen, „die auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und/ oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und/ oder Grade of Recommendation [GoR]) versehen und deren Empfehlungen mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und/oder Sekundärliteratur verknüpft sind“.

Diese Leitlinie beruht auf einer systematischen Literaturrecherche, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und/ oder Empfehlungseinstufung versehen und deren Empfehlungen mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und/oder Sekundärliteratur verknüpft sind. Demnach sind unserer Ansicht nach die Voraussetzungen für die Implementierung im DMP erfüllt. Die Erkenntnisse dieser evidenz-basierten Leitlinie sollten daher im Verfahren entsprechend berücksichtigt werden.

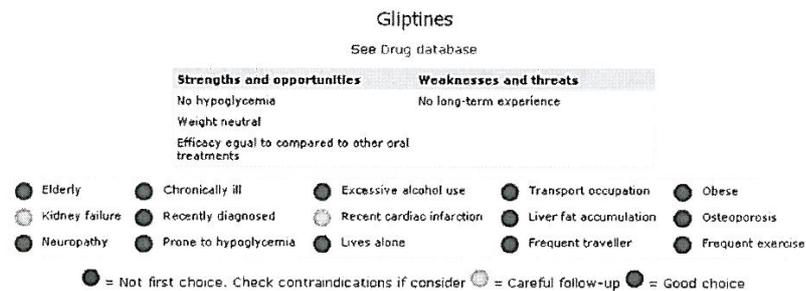
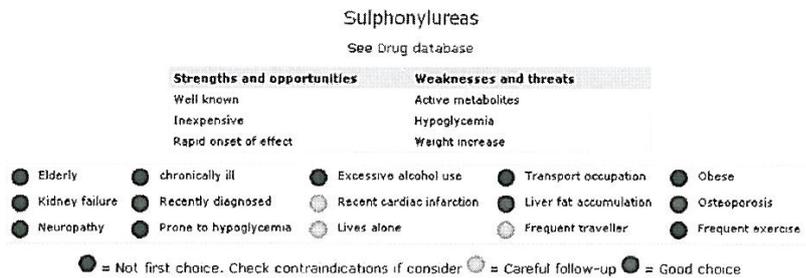
b. Evidenzbasierte DDG-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter [DDG 2004]

Die aktuelle DDG-Leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus bei älteren Patienten sollte aufgrund der abweichenden Therapieempfehlungen zwischen jungen und älteren Patienten im DMP entsprechend berücksichtigt werden (Hader et al. 2004)

Alle Voraussetzungen, die nach Ihren Maßgaben zum Einschluss von Behandlungsleitlinien gestellt werden, sehen wir in der aktuellen DDG-Leitlinie erfüllt. Wir bitten Sie darum, diese Leitlinie in das DMP mit aufzunehmen.

c. Berücksichtigung weiterer internationaler Leitlinien

Bei der Beurteilung der im DMP empfohlenen blutglukosesenkenden Therapie möchten wir an dieser Stelle exemplarisch auf die aktuelle finnische Leitlinie zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 hinweisen. Laut dieser Leitlinie sind Sulfonylharnstoffe bei einer Vielzahl von Patientengruppen kontraindiziert. Angefügt ist ein Screenshot der in englischer Sprache vorliegenden Online-Version der finnischen Leitlinie, die dies anhand eines Ampelsystems darstellt. Wir bitten darum, diese Leitlinie in die Bewertung des DMP mit aufzunehmen.



http://www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_diabetes_en.html

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

Kapitel „Gliptine (Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren)“

Vorbericht V09-04, S. 68:

„Während eine Gewichtszunahme oder vermehrte Hypoglykämien nicht zu erwarten sind, muss die Hepatotoxizität von Vildagliptin berücksichtigt werden.“

Zu der Anmerkung einer Hepatotoxizität bei Vildagliptin verweisen wir auf die aktuelle Veröffentlichung von Ligueros-Saylan (Ligueros-Saylan et al, 2010). In dieser Metaanalyse mit den Daten von mehr als 13.000 Patienten aus Vildagliptinstudien zeigten sich keine erhöhten Raten von Leberschädigungen unter Vildagliptin im Vergleich zu allen Komparatoren (Placebo und aktive Komparatoren). Es wurden keine erhöhten Leberenzymwerte, vermehrte unerwünschte hepatische Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte hepatische Ereignisse im Vergleich zur allen Komparatoren beobachtet. Wir bitten Sie darum, diesen Punkt unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage angemessen zu überarbeiten und den obigen Satz wie folgt zu ändern: „Eine Gewichtszunahme oder vermehrte Hypoglykämien sind unter einer Therapie mit Gliptinen nicht zu erwarten.“

Kapitel „5.5 Zusammenfassung“

Vorbericht V09-04, S. 109:

„Alpha-Glukosidase-Hemmer, Gliptine sowie Inkretinmimetika werden in der Anlage 1 nicht explizit genannt, sind aber von der Anlage 1 abgedeckt. Es ergibt sich für die genannten oralen Antidiabetika kein Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf.“

Eine explizite Nennung der einzelnen Substanzklassen im DMP wäre wünschenswert, um dem Arzt eine bessere Differenzierung zu ermöglichen. So umfassen die Inkretinmimetika z.B. parenteral zu verabreichende Substanzen (Exenatid, Liraglutid), die nicht unter den Oberbegriff „orale Antidiabetika“ fallen.

Weiterhin sollte der Nutzen von Fixkombinationen im DMP dargestellt werden. Fixkombinationen bieten vor allem älteren Patienten ein vereinfachtes Therapieschema und eine erhöhte Therapietreue (Cheong et al., 2008).

Kapitel „5.4.3.2 Gliederungspunkt 1.3.2 Differenzierte Therapieplanung“

Vorbericht V09-04, S. 59:

„Ältere Patienten, die physisch und psychisch nicht eingeschränkt sind, sollen wie junge Erwachsene behandelt werden.“

Die aktuellen DDG-Leitlinien weisen vermehrt auf eine Vermeidung von Hypoglykämien beim älteren Typ 2 Diabetes-Patienten hin. Ein höheres Alter ist der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten schwerer Hypoglykämien. Studien, die sich mit der Analyse von Fällen schwerer Hypoglykämie befassen, finden ein erhebliches höheres Hypoglykämierisiko für langwirksame (Glibenclamid) Sulfonylharnstoffe (Holstein, et al., 2001, EK III). Zudem sollten auch die Folgen der Hypoglykämie, wie z.B. ein erhöhtes Sturzrisiko, Bewusstlosigkeit und ein erhöhtes Demenzrisiko (Whitmer et al., 2009) berücksichtigt werden.

„Für die individuelle Auswahl des Präparats sind Hypoglykämierisiko und Compliance der Medikamenteneinnahme besonders wichtige Kriterien.“ [DDG 2009].

Aktuelle Studien haben gezeigt, dass Vildagliptin bei älteren Patienten wirksam und sicher ist und keine schwerwiegenden Hypoglykämien auftreten (Schweizer et al., 2009, Schweizer et al., 2010). Vildagliptin ist momentan der einzige DDP4-Inhibitor, der Daten zur Behandlung von älteren (über 75 Jahre) Patienten vorweist und ohne Dosisanpassung bei älteren Patienten angewendet werden kann (Galvus/ Eucreas Fachinformation).

Wir bitten Sie darum, diesen Punkt unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage angemessen zu überarbeiten und auf die Besonderheiten in der Therapie von älteren Typ2-Diabetikern hinzuweisen.

Kapitel „Blutglukosesenkende Therapie“

20. RSA ÄndV., S. 1544:

„Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nicht-medikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden.“

Wir möchten darauf hinweisen, dass die evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) von 2009 bei der Diagnose von Typ 2 Diabetes mellitus neben einer Ernährungs- und Bewegungstherapie auch die gleichzeitige Pharmakotherapie mit Metformin empfiehlt.

20. RSA ÄndV., S. 1544:

Die in Absatz 1.5 verordneten Wirkstoffe und die in Punkt 1.3.1 definierten Therapiezielen stehen momentan im Widerspruch.

Die definierten Therapieziele umfassen die Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z.B. Hypoglykämien), die Vermeidung von Nebenwirkungen, die Reduktion der Morbidität und Mortalität, sowie die Vermeidung Mikrovaskulärer Folgeschäden.

Seit den Ergebnissen der großen Endpunktstudien ACCORD und ADVANCE stehen Therapien mit hypoglykämischem Risiko (z.B. Sulfonylharnstoffe, Insulin) im Verdacht, die makrovaskulären Ereignisraten und Mortalität zu steigern. Hinweise auf gesteigerte Mortalitäten unter einer Sulfonylharnstoff-Therapie (bzw. der Kombination mit Metformin) im Vergleich zur Metformin-Monotherapie finden sich auch in weiteren Studien (UKPDS 34, 1998; Evans et al., 2006). In den Leitlinien der DDG zur medikamentösen Therapie des Typ-2 Diabetes mellitus wird als Reaktion auf die Ergebnisse der oben erwähnten Endpunktstudien mittlerweile darauf hingewiesen, dass bei der Blutzuckereinstellung sowohl Hypoglykämien, als auch Gewichtszunahmen vermieden werden sollen.

Wir bitten weiterhin um eine Konkretisierung der „Kontraindikationen“ der Sulfonylharnstoffe in Analogie zu den Ausführungen bei den Gliptinen und die Berücksichtigung der Tatsache, dass eine Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöht. Auf dieses Risiko wird auch in den aktuellen Therapieempfehlungen der DDG bzw. AkdÄ hingewiesen (Matthaei et al., 2009; UKPDS 34, 1998; Evans et al., 2006]. Wir zitieren wörtlich aus der letztgenannten Quelle (Seite 16, rechte Spalte): „Es kann jedoch nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination (Metformin + Sulfonylharnstoff, *Anm. des Verfassers*) das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde.“ Aus unserer Sicht ist die Kombinationstherapie von Metformin und Vildagliptin aufgrund ihrer Nicht-Unterlegenheit und gleichzeitiger besserer Verträglichkeit im Bezug auf Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Ferranini et al., 2009) eine solche alternative Therapieoption.

Weiterhin sollte erwähnt werden, dass in zwei aktuellen, großen Registerstudien die Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu einer Therapie mit Metformin signifikant erhöhte (Tzoulaki et al., 2009, BMJ; Schramm et al., 2011, EHJ).

Dies ist sicherlich kein Endgültiger Beweis, dass eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen die Mortalität erhöht, sollte jedoch zumindest Anlass zum Überdenken einer uneingeschränkten und vorrangigen Empfehlung der Sulfonylharnstoffe gegenüber anderen Therapieoptionen bieten.

20. RSA ÄndV., S. 1544:

„Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die oben genannten Wirkstoffe verordnet werden sollen (zum Beispiel Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen.“

Im vergangenen Jahr (2010) wurden zwei Metaanalysen der Daten von mehr als 13.000 Patienten aus Vildagliptin Studien zwischen 12 und 104 Wochen Dauer publiziert (Schweizer et al., 2010, Ligueros-Saylan et al., 2010). Darin zeigten sich weder eine gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität, noch erhöhte Raten von Pankreatitiden, Leber-, Nieren oder

Hautschädigungen oder Infektionsraten unter Vildagliptin im Vergleich zu allen Komparatoren.

Kapitel „Behandlung hyper- und hypoglykämischer Stoffwechsellentgleisungen“

20. RSA ÄndV., S. 1544:

„Bei hyperglykämischen Stoffwechsellentgleisungen, insbesondere beim Vorliegen typischer Symptome (zum Beispiel Gewichtsverlust, Durst, Polyurie, Abgeschlagenheit, Müdigkeit) ist eine Verbesserung der Blutglukose-Einstellung anzustreben. Für Patientinnen und Patienten, bei denen Symptommfreiheit das vorrangig vereinbarte Therapieziel ist, ist das Ausmaß der Blutglukosesenkung individuell anzupassen, um zum Beispiel folgenschwere Hypoglykämien zu vermeiden.“

Wir möchten darauf hinweisen, dass laut Leitlinien die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen wie schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme eine essenzielle Bedeutung zukommt (Vgl. [AkdAE 2009, S. 11; [DDG 2009], S.33). Die in Anlage 1, Seite 1544 dargestellten Monotherapien Glibenclamid und Human-Insulin zur blutglukosesenkenden Behandlung stehen in diesem Punkt im Widerspruch zu den DDG- und AkdÄ-Leitlinien, da sie zu hypoglykämischen Stoffwechsellentgleisungen führen können. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass DPP4-Inhibitoren wie Vildagliptin kein hypoglykämisches Potential aufweisen und Gewichtsneutralität aufweisen.

Im direkten Vergleich von Vildagliptin mit Glimepirid in der Add-on-Therapie zu Metformin (Ferranini et al., 2009) wurde nach einem Jahr bei nicht-unterlegener Wirksamkeit eine signifikant niedrigere Inzidenz leichter Hypoglykämien und ein signifikanter Gewichtsunterschied beobachtet. Schwere Hypoglykämien traten unter Vildagliptin gar nicht auf, in der Glimepirid-Gruppe dagegen zehn Mal.

Kapitel „Begleit und Folgeerkrankungen des Diabetes Mellitus Typ 2“

20. RSA ÄndV., S. 1546:

„Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und einer progredienten Nierenfunktionsstörung (unabhängig von der Ursache) bedürfen einer spezialisierten Behandlung.“

Wir möchten darauf hinweisen, dass die unter Absatz 1.5 („Blutglukosesenkende Therapie“) angegebenen oralen Antidiabetika nur eingeschränkt bei Typ 2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz zugelassen sind. Da die Therapieoptionen bei Diabetikern mit Niereninsuffizienz aufgrund der Kontraindikationen bei moderater (z.B. Metformin) oder schwerer (z.B. Sulfonylharnstoffe) Einschränkung der Nierenfunktion beschränkt sind, sollten alternative Therapiemaßnahmen im DMP genannt werden. In zwei aktuellen Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von Vildagliptin bei Typ 2-Diabetikern mit moderater und schwerwiegender Niereninsuffizienz (bis zur Dialyse) gezeigt werden. Die entsprechenden Daten werden voraussichtlich im Mai 2011 publiziert, und noch in 2011 wird eine Aktualisierung der Galvus-Fachinformation erwartet, nach der Vildagliptin auch bei moderater und schwerer Niereninsuffizienz angewendet werden darf. Wir werden Ihnen diese Daten gerne unmittelbar nach der Publikation nachreichen und bitten um Berücksichtigung.

Kapitel „Diabetische Retinopathie“

20. RSA ÄndV., S. 1546:

Die Empfehlung bezüglich der Behandlung der **Diabetischen Retinopathie** (Gliederungspunkt 1.7.2.3) in der Leitlinienrecherche und –bewertung für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 des IQWiG wird bewertet mit „kein Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf“. Zu differenzieren wäre hier zwischen der Diabetischen Retinopathie (DRP), die bei der Mehrzahl der Diabetiker früher oder später auftritt, und dem Diabetischen Makulaödem (DMÖ), das in allen Stadien der Retinopathie auftreten kann (Prävalenz des „klinisch signifikanten“ DMÖ: 5,9% bei Typ 1- bzw. 7,5% bei Typ 2-Diabetikern) und bei nicht proliferativer DRP die Hauptursache der Visusreduktion darstellt.

Hierzu möchten wir bemerken, dass sich die Empfehlung des IQWiG auf die „NVL-Netzhaut 2010“ bezieht, die ihrerseits auf die Langfassung der Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie“ der DDG“ referenziert. Diese ist aus dem Jahr 2004 und stellt als Therapieoptionen lediglich die Laserbehandlung und die Vitrektomie dar (Referenzen: 1987, 1990, 1991, 1993 und 1998).

Empfehlung und Begründung:

Der VEGF-Hemmer Ranibizumab (Lucentis®) ist seit dem 07.01.2011 für die Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Diabetischen Makulaödems (DMÖ) zugelassen. Gleichzeitig wurde in der kürzlich erschienenen Stellungnahme der ophthalmologischen Fachgesellschaften der Einsatz der VEGF-Inhibitoren als initiale Therapie auf der Basis der aktuellen Daten als sinnvoll bewertet und empfohlen.

Daher sind wir der Ansicht, dass diese Stellungnahme im Sinne einer Leitlinie der relevanten Fachgesellschaften den aktuellen Versorgungsalltag besser beschreibt als die o.g. Leitlinie aus 2004. Wir halten es für entscheidend, eine Behandlung, die nach Aussage namhafter Retinologen erstmals über die Stabilisierung der Befunde hinaus, wie bisher anhand der Laserbehandlung, die Chance einer Visusverbesserung für die betroffenen Patienten bietet, in der vorliegenden Leitlinienbewertung zu berücksichtigen

Literaturhinweise:

ACCORD Study Group et al., Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. NEJM. 2011; 364: 818-28.

ADVANCE Collaborative Group et al., Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. NEJM. 2008; 358: 2560-72.

Cheong et al., Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. Clin Ther. 2008; 30: 1893-907.

Diabeteksen Käypä hoito –suositus. Duodecim 2007;123:1490–520

Elman et al, Ophthalmology 2011;118:609–614

Evans J.M.M. et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia (2006) 49: 930–936

Fachinformation Galvus (April 2011)

Fachinformation Eucreas (April 2011)

Ferrannini E. et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes, Obesity and Metabolism, 11, 2009, 157–166

Hader C. et al., Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG). Diabetes und Stoffwechsel 2004, 13: S. 31-56.

Holstein A et al., Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17: 467–473.

Ligueros-Saylan M. et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 12: 495–509, 2010.

Massin, P., Bandello, F., Garweg, J.G., Hansen, L.L., Harding, S.P., Larsen, M., Mitchell, P., Sharp, D., Wolf-Schnurrbusch, U.E., Gekkieva, M., Weichselberger, A., and Wolf, S. (2010): Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care, 33:2399-2405.

Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der evidenzbasierten

Mitchell et al, Ophthalmology 2011; 118:615-625

Lang, Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2011; 228:R1-R13

Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2009; 4(1): 32-64

Schramm TK et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. European Heart Journal, doi:10.1093/eurheartj/ehr077

Schweizer A. et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. Diabetes, Obesity and Metabolism 12: 485–494, 2010.

Schweizer et al., Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2009; 11: 804–812

Schweizer et al., Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2010; 13: 55-64. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). THE LANCET • Vol 352 • September 12, 1998

Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie, Stand: Dezember 2010

Tsoulaki et al., Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. British Medical Journal, 2009;339:b4731 doi:10.1136/bmj.b4731

Whitmer et al., Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA, 2009; 301: 1565-72.

UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). THE LANCET • Vol 352 • September 12, 1998

A 1.6 Novo Nordisk Pharma GmbH

Autoren:

Schneidewind, Gundula

El Haschimi, Karim

Mathey, Elke

EINGEGANGEN

26. April 2011



Stellungnahme zum Vorbericht V09-04

„Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2“

Name/Anschrift des Herstellers:

Novo Nordisk Pharma GmbH



Im Fazit des Vorberichts V09-04 (Seite 120 f.) wird für die Therapie mit Insulinanaloga keine Notwendigkeit zur Diskussion eines potenziellen Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarfs gesehen. Die Ergebnisse des vorliegenden Vorberichts sowie der IQWiG-Berichte A05-03 und A05-04 und der jeweiligen G-BA-Beschlüsse legen jedoch Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf nahe.

Auf Seite 117 des vorliegenden Vorberichts wird zu den Ergebnissen der Nutzenbewertungen von Insulinanaloga (A05-03 und A05-04) festgehalten: „Sowohl für kurz- als auch für langwirksame Insulinanaloga wurde kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin bezüglich patientenrelevanter Endpunkte gefunden.“ Die Nutzenbewertungen führten nicht zur Feststellung einer Nachrangigkeit der Insulinanaloga sondern stellten lediglich fest, dass es aus Sicht des IQWiG keinen belegten Zusatznutzen der modernen Insuline gegenüber Humaninsulin gibt – Hinweise auf Zusatznutzen wurden durchaus gefunden, unter anderem „Bei der einmal täglichen Anwendung sowie bei der zweimal täglichen Anwendung zeigte sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bei der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.“ (A05-03, Seite 342f). Der G-BA folgte in den

1 von 2

Beschlüssen zu kurz wirksamen Insulinanaloga (BAnz. Nr. 184 vom 28.09.2006) und lang wirksamen Insulinanaloga (BAnz. Nr. 103 vom 14.07.2010): „Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig [...] zu erreichen.“ Somit sind Insulinanaloga und Humaninsulin zur Erreichung des Behandlungsziels, also in ihrem Nutzen, als gleichrangig angesehen worden. Darüber hinaus wurden durch den Abschluss von Rabattverträgen Insulinanaloga und Humaninsuline in ihrer Verordnung zu Lasten der GKV wirtschaftlich gleichgestellt.

Zum Thema Sicherheit wurde für lang wirksame Insulinanaloga im Vergleich zu lang wirksamen Humaninsulin im IQWiG-Bericht A05-03 festgehalten (Seite 269): „Zusammengefasst zeigte sich kein Nachweis für ein höheres Schadenspotenzial einer der beiden Therapieoptionen.“ Gleiches wurde kurz wirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin attestiert (A05-04, Kapitel 5.3.6 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Seite 59f.). Auch die EMEA stellte vor allem für Insulin Detemir fest: „das mitogene Potenzial von Insulin Detemir scheint gegenüber Humaninsulin reduziert zu sein“ (IQWiG Vorbericht A5-03, Seite 6, Tabelle 1). Die Nutzenbewertungen des IQWiG, die auf der Gegenüberstellung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen beruhen, kamen für Insulinanaloga nicht zu dem Fazit, dass belegte Sicherheitsbedenken bestehen. Somit liegt auch kein Grund für eine Einschränkung der Therapiewahl des Arztes vor.

Die im Vorbericht V09-04 recherchierten Leitlinien zu Insulinanaloga sind mit hohen Empfehlungswerten versehen und stellen Insulinanaloga und Humaninsuline in ihrem Nutzen mindestens gleich bzw. bevorzugen moderne Insuline sogar in manchen Anwendungssituationen (gleiche Quelle – siehe oben). Nach den Richtlinien zur Empfehlungssynthese auf Seite 45f. des vorliegenden Vorberichtes (mehrheitlich hoher GoR bzw. LoE und inhaltlich konsistente Leitlinienempfehlungen) zeigt diese Beleglage einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf an.

Unter weiterer Berücksichtigung des in Nutzenbewertungen festgestellten „gleichrangigen“ Nutzens bzw. Schadens und der Tatsache der geschaffenen gleichen Wirtschaftlichkeit in der Verordnung zu Lasten der GKV von modernen Insulinen und Humaninsulin besteht kein Anlass, Insulinanaloga weiterhin als zweitrangige Therapieoption in den DMP-Empfehlungen zu behandeln. Dies würde auch eher dem in anderen internationalen Leitlinien eingegangenen Erkenntnisstand entsprechen.

Zumindest die Diskussion eines potenziellen Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarfs hinsichtlich der Insulintherapie für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 muss in das Fazit von V09-04 aufgenommen werden.

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1627 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage III – Übersicht
der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse
Lang wirkende Insulinaloga
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
Vom 18. März 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. März 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2010 (BAnz. S. 2062), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III wird um eine Nummer 33a ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
33a. Insulinaloga, lang wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Hierzu zählen:

- Insulin glargin
- Insulin detemir

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie – unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles – mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Diese Regelungen gelten nicht für

- eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt,
- Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline.

II.

In Anlage III Nummer 33 werden

1. in der linken Spalte die Bezeichnungen „kurzwirksame Insulinaloga“ und „kurzwirksames Humaninsulin“ in „schnell wirkende Insulinaloga“ und „schnell wirkendes Humaninsulin“

und

2. in der rechten Spalte der Hinweis „Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie [3]“ in „Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie [4]“ geändert.

III.

Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. März 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
 gemäß § 91 SGB V
 Der Vorsitzende
 Hess

Bekanntmachungen



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR

[1811 A]

Vom 18. Juli 2006/19. September 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006/19. September 2006 die Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 16. Mai 2006 (BAnz. S. 5774), beschlossen:

- I. Nach Abschnitt H wird folgender neuer Abschnitt I eingefügt:
- „I. Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
30. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln durch das IQWiG (§ 35b Abs. 1 Satz 1 und 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch – SGB V)
 - 30.1 Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen bewertet bei Beauftragung nach § 139b Abs. 1 Satz 1 SGB V den Nutzen von Arzneimitteln. Nutzenbewertungen können für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind, erstellt werden.
 - 30.2 Die Nutzenbewertungen des IQWiG werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlungen zur Beschlussfassung in dieser Richtlinie zugeleitet.
 31. Umsetzung der Empfehlungen in die Richtlinie
Der Gemeinsame Bundesausschuss kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V). Er bewertet auf der Grundlage der Empfehlungen des IQWiG die medizinische Notwendigkeit und wirtschaftliche Verordnungsweise von Arzneimitteln nach § 92 Abs. 1 SGB V.
 32. Zu den nach Nummer 31 von der Verordnung ausgeschlossenen bzw. eingeschränkt verordnungsfähigen Arzneimitteln gehören die in Anlage 10 zu dieser Richtlinie aufgelisteten Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen. Der Vertragsarzt hat die dort gegebenen Hinweise zu beachten.
 33. Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft in geeigneten Zeitabständen die Zusammenstellung der Anlage 10.“
- II. Der Arzneimittel-Richtlinie wird zum Zwecke der Konkretisierung von Abschnitt I folgende Anlage 10 angefügt:
- „Folgende Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen sind unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise nicht verordnungsfähig:
1. Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
Hierzu zählen:
– Insulin Aspart
– Insulin Glulisin
– Insulin Lispro
Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.“
- III. Die bisherigen Abschnitte I bis M werden die Abschnitte J bis N.
- IV. Mit Inkrafttreten dieser Regelungen tritt der Therapiehinweis „Insulin-Analogen Lispro“ außer Kraft.

V. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung
im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 18. Juli 2006/19. September 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
H e s s

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA

Wirkstoff	Aussagen der EMEA (Auswahl)	Aussagen der FDA (Auswahl)
Insulin Detemir	<p>EMEA 2004</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Das mitogene Potenzial von Insulin Detemir scheint gegenüber Humaninsulin reduziert zu sein. ▪ Aktuell vorliegende Daten zur Mitogenität lassen keine speziellen diesbezüglichen Bedenken aufkommen; die vollständigen Ergebnisse einer noch laufenden 26-Wochen-Studie zur Proliferation [Anm.: von Brustdrüsenzellen bei weiblichen Ratten] sollten jedoch [...] übermittelt werden. Ein Mitglied des Bewertungskomitees hätte es bevorzugt, wenn die vollständigen Ergebnisse dieser Studie vor der Zulassung vorgelegt hätten. ▪ Standard-Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. 	<p>Date 04.08.2003</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es wurde gezeigt, dass Insulin Detemir gegenüber Humaninsulin eine geringere Rezeptor-Bindungsaffinität und [...] geringeres mitogenes Potenzial besitzt. ▪ Standard-Karzinogenitätsstudien über 2 Jahre bei Tieren wurden nicht durchgeführt.
Insulin Glargin	<p>Updated until September 2003</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insbesondere die Affinität von Insulin Glargin zum IGF-1-Rezeptor hat Bedenken aufkommen lassen. [...] Hierzu hat das Unternehmen in einer Diskussionsrunde Stellung genommen. [...] Die diesbezügliche Klarstellung seitens der Firma war akzeptabel [...] und daher wurde festgestellt, dass das karzinogene Potenzial von Insulin Glargin gering ist. ▪ Das Auftreten maligner fibröser Histiozytome bei Ratten hat Bedenken bez. des karzinogenen Potenzials von Insulin Glargin aufkommen lassen. Nach sorgfältiger Evaluation [...] wurde festgestellt, dass derzeit keine wesentlichen Bedenken bestehen. Wegen unzureichender klinischer Erfahrung hinsichtlich der Langzeitanwendung von Insulin Glargin ist allerdings nach der Zulassung eine sorgfältige Überwachung hinsichtlich ernsthafter lokaler Komplikationen notwendig. 	<p>Review completion date 19.01.2000</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ [Insulin Glargin] besitzt bei [...] Osteosarkom-Zellen eine 3- bis 5-fach höhere mitogene Aktivität im Vergleich zu Humaninsulin. [...] Die Relevanz dieser In-vitro-Experimente für die Anwendung beim Menschen ist weiterhin zu klären. ▪ Eine 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie akzeptabler Qualität bei Ratten liegt vor. [...] Bei männlichen Ratten haben möglicherweise die Hilfsstoffe, nicht jedoch Insulin Glargin selbst, zu einem häufigeren Auftreten maligner fibröser Histiozytome geführt. Die Relevanz [...] für Menschen ist unklar, aber die Einstichstellen sollten [...] überwacht werden.

A 1.7 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Autoren:

Knollmeyer, Johannes

Schäfer, Leerke

Frick, Markus

**Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zum Vorbericht des Auftrages V09-04
Version 1.0 „Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer und
relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2“
vom 21. März 2011**

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Am 29.3.2011 hat das IQWiG zu Stellungnahmen zum Vorbericht des Bewertungsauftrages V09-04 aufgefordert. In seiner systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung neuer relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 stellt das IQWiG zu langwirksamen Insulinanaloga fest: „ 2 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohem [Grade of Recommendation] GoR Empfehlungen zu langwirksamen Insulinanaloga.“ Diesen Aussagen stellt das IQWiG das verkürzt wiedergegebene Ergebnis des IQWiG Abschlussberichts A05-03 vom 18.3.2008 entgegen. Die vom IQWiG erarbeitete Zusammenfassung der Aussagen zu den langwirkenden Insulinanaloga in den Leitlinien ist verkürzt und verfälscht. Eine tabellarische Übersicht der wesentlichen, mit der Insulinbehandlung des Typ 2 Diabetes befassten Leitlinien ergibt nachstehendes Bild zu Insulin glargin (Lantus®):

Tabelle 1

Leitlinien	Vorteile geringere Unterzuckerung	Reduktion Injektionsfrequenz
IDF (1)	x	
CDA (2)	x	
SIGN (3)	x	x
NICE (4)	x	x
AkdÄ (5)	x	x
ADA (6)	x	
DDG (7)	x	x
AACE (8)	x	
Cochrane (9)	x	
Summe:	9	4

Unlogisch bleibt die Feststellung des IQWiG, was unter „mehrheitlich“ bei insgesamt 2 Leitlinien zu verstehen ist. Das IQWiG stuft seinen eigenen Abschlussbericht ohne nähere Erklärung als höherwertig im Vergleich zu den in den Leitlinien mehrheitlich getroffenen Bewertungen von Insulin glargin ein. Eine methodische Basis für die vom IQWiG angewandte Hierarchisierung ist weder aus den Regeln der evidenzbasierten Medizin noch aus der Berichtsmethodik herzuleiten. Die nötige wissenschaftliche Neutralität und Ergebnisoffenheit ist offenkundig nicht gegeben. Der Bewertung des IQWiG aus dem Jahre 2008 wurde ein höherer Stellenwert beigemessen als den mehrheitlich in den Leitlinien von der relevanten nationalen und internationalen Leitliniengruppen getroffenen Aussagen. Methodisch ist anzumerken, dass in den IQWiG-Bericht ausschließlich randomisierte Studien bzw. deren Metaanalysen eingegangen sind, während es für evidenzbasierte Leitlinien selbstverständlich und konstitutiv ist, nach der besten verfügbaren Evidenz zu bewerten und den Fokus nicht auf Studien des Evidenzgrades 1 einzuengen. Gemäß den etablierten Standards der evidenzbasierten Medizin werden in den ausgesprochenen Behandlungsempfehlungen der Leitlinien sowohl die „good practice points“ als auch die Präferenzen der Betroffenen integriert. Schon wegen dieser im IQWiG-Bericht gegenüber den evidenzbasierten Leitlinien grundsätzlich eingeschränkten Evidenzbasis kann die IQWiG-Nutzenbewertung bei Abweichungen zwischen Bericht und Leitlinie nicht als Maßstab dienen.

Wichtig ist an dieser Stelle auch, dass eben der IQWiG Bericht A05-03 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin glargin durch ein verringertes Risiko schwerer Hypoglykämien konstatiert: „[...] Weiterhin ergibt sich bei der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und schweren Hypoglykämien (nächtlich und insgesamt) ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin glargin morgens gegenüber NPH Insulin abends.“ (10)

Die verkürzte Darstellung im IQWiG Vorbericht V09-04 verdeckt, dass hier offenbar sogar eine Übereinstimmung zwischen IQWiG Bericht A05-03 und den zitierten Leitlinien besteht. Die vollständige Betrachtung der Aussagen zum Hypoglykämie-Risiko für das langwirksame Insulinanalogon glargin hätte zwingend ein abweichendes Beurteilungsergebnis ergeben müssen. Es ist deshalb höchst fehlerhaft, wenn das IQWiG in diesem Punkt keinen Aktualisierungsbedarf aus der systemischen Leitlinienrecherche zu DMPs herleitet.

Das IQWiG lässt ferner unberücksichtigt, dass auch der G-BA mit der Arzneimittelrichtlinie zu den langwirkenden Insulinanaloga (AMR) Insulin glargin einen Ausnahmetatbestand zugesprochen hat, indem besonders Patienten, die einer Intensivierung der antidiabetischen Therapie bedürfen, welche mit einem erhöhten Risiko schwerer Hypoglykämien einhergeht, mit Insulin glargin behandelt werden können.

„[...] Diese Regelungen gelten nicht für eine Behandlung von Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und nach individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.“ (11).

Auch deshalb sollte die Risikostrukturausgleichs-Änderungsverordnung (RSA- ÄndV) diesen Aspekt der AMR aufnehmen.

Denn dieser Ausnahmeregelung liegt die wissenschaftliche Erkenntnis zugrunde, dass Patienten unter Insulin glargin bei gleicher Blutzuckerkontrolle statistisch signifikant und medizinisch relevant weniger Hypoglykämien erleiden als Patienten unter Therapie mit NPH Insulin (12,13,14). Ein geringeres Unterzuckerungsrisiko unter Insulin glargin wurde von sämtlichen mit der Insulinbehandlung vertieft befassten Leitlinien konstatiert (siehe Tabelle 1). Unterzuckerungen beeinträchtigen die Gesundheit der Typ 2 Diabetiker in erheblichem Umfang (15). Es herrscht Konsens in den Fachkreisen darüber, dass Unterzuckerungen vermieden werden müssen. Deshalb ist die Aufnahme von Insulin glargin in die Liste der empfohlenen antidiabetischen Medikationen im Rahmen der Chronikerprogramme begründet.

Die IQWiG Leitlinienrecherche stellt ferner fest, „dass eine deutsche Leitlinie angibt, dass Langzeitergebnisse zu den kurz- und langwirksamen Insulinanaloga nicht vorliegen“. Diese zitierte Feststellung bleibt bemerkenswerterweise unkommentiert, obwohl das IQWiG ausweislich des eigenen Berichtes A05-03 weiß, dass zu Insulin glargin eine randomisierte Langzeitstudie mit mehr als 1000 eingeschlossenen Patienten und einer Laufzeit von über 5 Jahren publiziert ist (16).

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

Pharmako-Epidemiologie

Insulin glargin ist seit 2000 in Deutschland für die Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen. Mittlerweile ist in mehr als 100 Ländern weltweit eine Zulassung erteilt worden. Die Verwendung von Insulin glargin erstreckt sich auf über 24 Millionen Patientenjahre.

Die differentielle Insulinbehandlung des Diabetes mellitus Typ 2 im Spiegel klinischer Studien und der relevanten Leitlinien rechtfertigen die Aufnahme von Insulin glargin als eine Behandlungsmöglichkeit der ersten Wahl bei Typ 2 Diabetes mellitus

Im Jahre 2007 wurde eine erste 5 Jahres-Langzeitstudie abgeschlossen, deren Ergebnisse am 28. Sep. 2008 veröffentlicht wurden (16). Im Rahmen dieser Studie traten klinisch bedeutsame und schwere Unterzuckerungen bei den mit Insulin glargin behandelten Patienten signifikant seltener auf.

„Clinically important hypoglycemia was seen in 35.5% of Lantus-treated patients versus 43.7% of NPH-treated patients ($p=0.0083$), and severe hypoglycemia occurred in 7.6% of the Lantus group and in 11.1% of the NPH group ($p=0.0439$).“ (16)

Auf der Jahrestagung der amerikanischen Diabetesgesellschaft 2010 wurden neue Ergebnisse der Langzeitstudien ACCORD und VADT vorgestellt. Ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Morbidität und schweren Unterzuckerungen kann aus beiden Studien abgeleitet werden.

Somit besteht eine Studienlage, die bei konsequenter Anwendung der sozialgesetzlichen Kriterien eine Aufnahme von Insulin glargin als Behandlungsoption der ersten Wahl rechtfertigt. Die Verpflichtung zur Aufklärung über unzureichende Belege im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte treffen für Insulin glargin ebenfalls nicht mehr zu, da eine Vergleichbarkeit zu NPH Insulin hinsichtlich der Wirkung auf den Blutglukosespiegel bei gleichzeitig vermindertem Risiko für klinisch relevante und schwere Unterzuckerungen gezeigt wurde. (16).

Zudem hat das IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga einen signifikanten Vorteil der Therapiezufriedenheit aus der zusammenfassenden Darstellung sämtlicher Therapiezufriedenheitsdaten beschrieben (10). Im Rahmen einer aktuellen Studie mit deutschen Patientendaten werden ebenfalls vorteilhafte Therapiezufriedenheitsdaten für Insulin glargin im Vergleich zu NPH Insulin erhoben (17).

Die Arzneikommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) beschreibt die Vorteile von Insulin glargin in der 2. Auflage der Therapieempfehlung 2009(1):

Insuline allgemein/langwirksame Insulinanaloga:

- „die langwirkenden Analoginsuline Glargin und Detemir weisen ein flacheres Wirkprofil als NPH-Insulin auf.“
- „Weitgehend konsistent zeigen sich als Ergebnis in der Überzahl der Studien, Metaanalysen und Reviews weniger nächtliche Hypoglykämien mit den Insulinen Glargin oder Detemir als unter NPH-Insulin. Konsistente Unterschiede im Auftreten von schweren Hypoglykämien ließen sich anhand der vorliegenden Daten nicht sichern.“
- „klinische Studien zum Typ-2-Diabetes belegen eine dem NPH-Insulin vergleichbare blutzuckersenkende Wirkung (HbA_{1c}) von Insulin glargin und Insulindetemir.“

Auch die evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft hat klare Empfehlungen zum Einsatz von Insulin glargin ausgesprochen (7):

„Für die spätabendliche Gabe eines Verzögerungsinsulins stehen NPH Insulin und langwirksame Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulindetemir) zur Verfügung. Mit dem langwirksamen Insulin

glargin wurde eine Vergleichsstudie zu NPH bei einer ICT mit 518 Patienten durchgeführt (Rosenstock et al., 2001, EK Ib). Es konnte kein Unterschied zwischen NPH Insulin und Insulin glargin in der HbA1c-Senkung festgestellt werden, jedoch war unter Insulin glargin die nächtliche Hypoglykämierate reduziert. Ein Vorteil von Insulin glargin kann auch darin gesehen werden, dass es aufgrund der gleichmäßigen 24-Stundenwirkung zu jeder Tageszeit (aber immer zur gleichen Zeit) injiziert werden kann. (Fritsche et al., 2000, EK Ib).

[...] Eine kürzlich publizierte Cochrane-Metanalyse zeigte, dass bei gleichem HbA1c die Frequenz nächtlicher Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetikern unter langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu NPH um 34% (Insulin glargin) bzw. 37% (Insulindetemir) reduziert ist (Raz et al., 2008, EK Ib).“

Unberücksichtigt bleibt vom IQWiG auch der **ADA/EASD Consensus von 2009**, der den Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga und intermediär wirkenden Humaninsulin für den Start einer Insulintherapie empfiehlt. Hier erfolgt der ausdrückliche Verweis auf das niedrigere Risiko schwerer Hypoglykämien unter langwirksamen Insulinanaloga (6).

Verringerung der Spritzhäufigkeit ist ein zusätzlicher patientenrelevanter Nutzen

Ein längeres injektionsfreies Intervall und eine höhere Flexibilität der Applikation sowie eine geringere Anzahl von Injektionen stellen einen eigenen Nutzen bzw. eine Verminderung des den Patienten entstehenden Schadens dar. Dies ist durch eine eigene Zielgröße zu berücksichtigen. Auf NPH basierendes Verzögerungsinsulin wird in einer Frequenz von ca. 1,5 mal / Patient / Tag appliziert, Insulin glargin wird nahezu durchgängig einmal täglich appliziert. Nach dem Arzneiverordnungsreport 2008 werden 118 Mio. DDD NPH Insulin verwendet. Bei einer Applikationsfrequenz von 1,5 (17,18) bedeutet das 177 Millionen Injektionen/Jahr. Durch die Substitution durch Insulin glargin lassen sich jährlich 59 Millionen Injektionen vermeiden. Weitere 12 Millionen Injektionen sind durch die Substitution von Insulindetemir durch Insulin glargin einzusparen, dies bedeutet einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil.

Die NICE Guidance (4) greift diesen praktischen Vorteil ebenso wie die Leitlinie der AkdÄ auf (5).

Anmerkung zur Wirtschaftlichkeit der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus mit Insulin glargin

Die Schlussfolgerung der Leitlinienrecherche des IQWiG zu Insulinanaloga insgesamt lautet, dass kein Änderungsbedarf der 20. RSA-ÄndV zu der Insulinauswahl bestünde. Die bisherige RSA-ÄndV präferiert Humaninsuline, obwohl weder die Leitlinien noch die entsprechenden IQWiG Bewertungen einen Nachteil der kurz- oder langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin feststellen. Dieses Hintenanstellen ist nur durch die implizite Annahme der „Unwirtschaftlichkeit“ von Insulinanaloga vs. Humaninsulin zu erklären.

- Zahlreiche gesundheitsökonomische Studien weisen nach, dass Insulin glargin im Vergleich zu NPH keine Mehrkosten verursacht, so dass die Annahme der Unwirtschaftlichkeit nicht länger gerechtfertigt ist (17, 18, 19-32).

Inzwischen ist aber durch Rabattverträge nach §130a SGB V die Wirtschaftlichkeit von kurz- und langwirksamen Insulinanaloga gewährleistet. Diese Änderung der Wirtschaftlichkeit der antidiabetischen Therapie sollte durch die 20. RSA-ÄndV nachvollzogen werden.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begündung der Anmerkung

Gesetzliche Anforderungen nach §137f Abs.2 Satz 2 Nummer 1 an die strukturierten Behandlungsprogramme sind:

1. der aktuelle Stand der medizinischen Wissenschaft
2. Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien
3. beste, verfügbare Evidenz

Die Auswahl der Leitlinien im IQWiG Vorbericht ist unvollständig und nicht mehr aktuell. Das Literaturverzeichnis weist Zugriffe bis zum Jahr 2010 aus. Da sich aktuellere Literaturstellen nicht in den Quellenangaben finden, hat eine Aktualisierung der Wissensbasis offenbar danach nicht mehr stattgefunden.

Weitere für Unterthemen relevante Leitlinien wurden bis zum Erscheinungsdatum 2010 berücksichtigt. Später erschienene Leitlinien wurden nicht nachträglich gesucht und einbezogen. Da Leitlinien das verfügbare Wissen zu einem teilweise weit in der Vergangenheit liegenden Stichtag erfassen, hätte eine systematische Suche nach neuen Literaturstellen erfolgen müssen.

Einen besonderen Stellenwert für die konkrete Ausgestaltung sollten die Leitlinien der AkdÄ (Mai 2009) (5) und der Deutschen Diabetesgesellschaft (Okt. 2008) (7) haben. Beide sind für die Ausgestaltung der Anforderungen an die Chronikerprogramme der 20. RSA-ÄndV nicht berücksichtigt worden. Relevante Abweichungen werden in den einzelnen Abschnitten angesprochen und die wissenschaftlichen Begründungen jeweils mit Literatur belegt. Ebenfalls relevant ist die Konsensus-Erklärung der American Diabetes Association und der European Association for the Study of Diabetes vom Januar 2009 (6).

Zu den DMP's Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 wurde die Cochrane Analyse der kurzwirksamen Insulinanaloga einbezogen, die mit positiven Teilergebnissen publizierte Analyse der langwirksamen

Insulinaloga wurde nicht im Literaturverzeichnis erwähnt und die darin beschriebenen Vorteile im Bereich der Unterzuckerungshäufigkeiten und Therapiezufriedenheit nicht in die Entscheidung einbezogen (9).

Literatur

- (1) International Diabetes Federation. Guideline for management of postmeal glucose. IDF 2007. http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline_PMG_final.pdf; Letzter Abruf: 29.04.2011.
- (2) Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 2008; 32(Suppl 1).
- (3) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. SIGN guidelines 2010; 116. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>; Letzter Abruf: 29.04.2011.
- (4) National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. Nice Clinical Guideline 2008; 66.
- (5) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; (36):4-39.
- (6) Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Holman R, Sherwin R, Zinman B: Medical management of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care 2009; 1; 32(1):193-203.
- (7) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost M, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Scherthaner G, Siegel E, Thienel F: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Homepage der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2008; <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>; Letzter Abruf: 29.04.2011.
- (8) Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, Hellmann R, Jellinger PS, Jovanovic LG, Levy P, Mechanick JI, Zangeneh F: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocrine Practice 2007; 13(Suppl 1): 1-68.
- (9) Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A: Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Systematic Reviews 2007; (2):CD005613.

- (10) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abschlussbericht A05-03: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus 2009, Version 1.1. https://www.iqwig.de/download/A05-03_Kurzfassung_AB_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1_1.pdf. Letzter Abruf: 29.04.2011.
- (11) Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung [1627 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Bundesanzeiger 2010; 103: 2422. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2.pdf. Letzter Abruf: 29.04.2011.
- (12) Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M.: Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or Insulin glargine. Diabetes, Obesity and Metabolism 2010; 12: 772–779.
- (13) Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A: Reduced hypoglycemia risk with insullin glargin: a meta-analysis comparing glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28(4): 950-955.
- (14) Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU: Negative binominal metaregression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of Insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clinical Therapeutics 2007; 29 (8): 1607-1619.
- (15) Whitmer R, Karter A, Yaffe K: Hypoglycemic Eppisodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA 2009; 301(15):1565-1572.
- (16) Rosenstock J, Fonseca J, McGill B, Riddle M, Hallé J-P, Hramiak I, Johnston P, Davis M: Similar progression of diabetic retinopathy with Insulin glargine and neutral protamine hagedorne (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. Diabetologia 2009; 52(9).

- (17) Hauner H, Kohlmann T, Landgraf W, Holle R, Pirk O, Scholten T: Kosten für anti-hyperglykämische Arznei- und Verbrauchsmittel und Therapiezufriedenheit bei Typ-2-Diabetes. Ergebnisse der Versorgungsforschungsstudie LIVE-DE. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2009; 134:1207-1213.
- (18) Bierwirth RA, Kohlmann T, Moock J, Holle R, Landgraf W: Diabetesbezogene Kosten und Therapiezufriedenheit bei ICT-behandelten Typ-2-Diabetikern in der ambulanten Versorgung: Ergebnisse der LIVE-COM-Studie. Medizinische Klinik 2010;105:792-801.
- (19) Pscherer S, Dietrich ES, Dippel FW, Neilson AR: Cost comparison of insulin glargine with insulin detemir in a basal-bolus regime with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes in Germany. GMS German Medical Science 2010; 8.
- (20) Pfohl M, Dippel FW, Kostev K, Kotowa W: Modellierung der Langzeit-Behandlungskosten insulinpflichtiger Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit von der Art des Insulineinstiegs: Vergleich zwischen Insulin glargin und NPH-Insulin. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2010; 15: 1–7.
- (21) Pscherer S, Dietrich ES, Dippel FW, Neilson AR: Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy (BOT) in Germany. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2010; 48(2): 129-137.
- (22) Schädlich PK, Koltermann KC, Dippel FW, Hagenmeyer EG, Häussler B: Basalunterstützte orale Therapie mit Insulin glargin vs. Insulindetemir bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. MMW- Fortschritte der Medizin Originalien 2010; 152(3): 89-95.
- (23) Bretzel RG, Dippel FW, Linn T, Neilson AR: Comparison of treatment costs in inadequately controlled type 2 diabetes in Germany based on the APOLLO trial with insulin glargine. Journal of Medical Economics 2009; 12(2): 87-97
- (24) Dippel FW, Schneider T, Schöffski O, Ponzel R, Kleinfeld A: Insulin glargin: eine kostengünstige Alternative im Vergleich zu NPH-Insulin. Monitor Versorgungsforschung 2009; 2(6): 2-6.

- (25) Schöffski O, Breitscheidel L, Benter U, Dippel FW, Müller M, Volk M, Pfohl M:
Ressource utilisation and costs in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine or conventional basal insulin under real-world conditions in Germany: LIVE-SPP study. *Journal of Medical Economics* 2008; 11: 695–712.
- (26) Schöffski O, Dippel FW, Müller M, Breitscheidel L, Pfohl M: Behandlungskostenvergleich bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern im Versorgungsalltag. *Monitor Versorgungsforschung* 2009; 2: 31-32.
- (27) Schöffski O, Pfohl M, Müller M, Volk M, Dippel FW, Breitscheidel L, Benter U:
Vergleichende Erhebung von Ressourcenverbräuchen bei Typ-2-Diabetes. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2008; 17(6): 459- 465.
- (28) Dippel FW, Schneider T, Rosak C, Brüggjenjürgen B: Behandlungskosten bei insulinpflichtigen Diabetikern unter Insulin glargin versus Insulindetemir - Ergebnisse einer repräsentativen Verordnungsdatenanalyse. *Perfusion* 2009; 22(6): 194-199.
- (29) Hagenmeyer EG, Gothe H, Landgraf W, Kulik M, Schiffhorst G, Häussler B:
Ressourcen-Inanspruchnahme und Kosten der Behandlung von Typ-2-Diabetikern unter Insulin-glargin- oder Insulindetemir-Therapie (LIVE-KK1): Analyse von Krankenkassen-Routinedaten mittels Propensity Score Matching. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2010; 15:121-126.
- (30) Hagenmeyer EG, Höer A, Kulik M, Landgraf W, Schiffhorst G, Häussler B.
Versorgungsforschung zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit Insulin. *MMW -Fortschritte der Medizin Originalien* 2009; 151(2):63-70.
- (31) Janka HU, Högy B: Economic evaluation of the treatment of type 2 diabetes with insulin glargine based on the LAPTOP trial. *European Journal of Health Economics* 2008; 9:165-170.
- (32) Zeyfang A, Dippel FW, Bahrmann A, Bahr R, Feucht I, Haman O, Hodeck K: Aktuelle Versorgungssituation und Ressourcenbedarf bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern in ambulanter und stationärer Pflege: Ergebnisse der LIVE-GERI Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2010; 5(5): 293-300.

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Chantelau, Ernst-Adolf

19.4.2011

Stellungnahme zum Projekt Nr. V09-04

Die Leitlinienrecherche und –bewertung für das DMP Diabetes mellitus Typ- 2 stellt auf S. 93 fest, dass bei schmerzhafter Neuropathie von einer Leitlinie Gabapentin empfohlen werde . Hier sei daran erinnert, dass Gabapentin von der FDA für diese Indikation wegen mangelnder Wirksamkeit nicht zugelassen ist (vergl. Arzneitelegramm 2008 Heft 12, S 121). D.h., es gibt Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf.

Die Leitlinienrecherche und –bewertung für das DMP Diabetes mellitus Typ- 2 stellt auf S. 95 fest, dass mehrere Leitlinien „zur Prävention des diabetischen Fußsyndroms eine konsequente Fußpflege ...durch ...das betreuende medizinische Personal (empfehlen)“. In diesem Zusammenhang sollte m.E. das ‚betreuende medizinische Personal‘ im DMP spezifiziert werden: es sind die Podologen/Podologinnen, seit 4.12.2001 in Deutschland per Gesetz als paramedizinische Berufsgruppe etabliert. Seit 1.8.2002 ist die podologische Behandlung (verletzungsfreies Abtragen von Hyperkeratosen bzw. Kürzen von Nägeln mit der Tendenz zum Einwachsen) vom G-BA als Heilmittel bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom anerkannt, was im DMP nicht angemessen berücksichtigt wird. Hier besteht eindeutig Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf.

Die Leitlinienrecherche und –bewertung für das DMP Diabetes mellitus Typ- 2 stellt auf S. 98 fest: „Eine hyperbare Sauerstofftherapie kann die Amputationsrate senken“. Diese Aussage ist m.E. wissenschaftlich unhaltbar, entgegen dem angegebenen LoE I. In Deutschland ist in Krankenhäusern die Durchführung der hyperbaren Sauerstofftherapie zulasten der GKV erlaubt, nicht aber Institutionen im ambulanten Bereich. Es ergibt sich also ein potenzieller Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf bezüglich des Stellenwertes der hyperbaren Sauerstofftherapie im DMP Diabetes mellitus Typ-2.

Schließlich sollten m.E. die potenziellen Interessenkonflikte aller Autoren der inkludierten Leitlinien im Einzelnen aufgeführt werden; nur mittels größtmöglicher Transparenz kann eine eventuelle Beeinflussung der Leitlinie vom Leser erkannt werden. Die methodische Bewertung mit dem AGREE-Instrument Domäne 6 bietet diese Transparenz nicht. Die diesbezüglich unlängst gemachten negativen Erfahrungen mit z.B. der Schmerztherapie-Leitlinie sollten uns Warnung sein. Unter den Autoren der inkludierten deutschen Leitlinien sind meines Wissens einige, die sich seit langem der Unterstützung namhafter Pharmafirmen erfreuen.