

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

**Vorbemerkung:**

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

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

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

**1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien**

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

**2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht**

**Notwendigkeit des Spritz-Ess-Abstands (SEA)**

Der Vorbericht konstatiert auf Seite 101 „Die Frage, ob ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung von Humaninsulin zwingend erforderlich ist, aber für kurzwirksame Insulinanaloga entfallen kann ist für die Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse von zentraler Bedeutung“. Als Nachweis der Irrelevanz des Zeitpunktes der Injektion von Humaninsulin wird lediglich eine Untersuchung an 15 Patienten erwähnt, die, bedingt durch die minimale Probandenzahl, biometrisch völlig ungeeignet ist, vergleichende Aussagen zu treffen, zumal die Autoren konstatieren, dass die postprandialen Blutzuckerwerte (90 Minuten nach dem Essen) bei kurzem Abstand zwischen Insulingabe und Mahlzeitaufnahme schlechter waren<sup>1</sup>. Die Einhaltung eines Spritz-Essabstandes nach Humaninsulin ist aufgrund seines verzögerten Wirkeintritts weltweit akzeptierte gängige Praxis. Zum Gegenbeweis wären zu prüfen, ob Studien höherer methodischer Qualität zur Klärung dieser Fragestellung verfügbar sind.

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

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

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

konsentierten Kriterienkataloges objektiviert und klassifiziert werden. Somit sind auch die Kriterien der Jadad Scale zur Bewertung der Studienqualität für Insulinstudien nur eingeschränkt anwendbar um die Qualität der Studien objektiv zu beurteilen<sup>2</sup>.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Nutzenbewertung des IQWiG im Widerspruch zu evidenzbasierten internationalen Leitlinien und Bewertungen steht. So kommt der kanadische Bericht CCOHTA<sup>3</sup> unter Berücksichtigung von 47 Studien für Typ1 Diabetes und 10 für Typ 1+2 Diabetes zu folgenden Schlüssen:

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

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

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

In der ersten Publikation der Metaanalyse, die der Cochrane-Analyse zu Grunde liegt, wird für Typ 1 Diabetes eine Absenkung des durchschnittlichen HbA1c mit kurzwirksamen Analoga in der Zusammenfassung ausdrücklich erwähnt.<sup>6</sup> Ebenso werden in der Cochrane Analyse auf Vorteile der Analoga bei Hypoglykämien und der Lebensqualität verwiesen<sup>7</sup>.

### Einteilung der Hypoglykämien

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

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

<sup>3</sup> Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) <http://dev.ccohta.ca/> final draft July, 2006

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

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

Recommendations:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Anzahl der eingeschlossenen Studien

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

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

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

<sup>8</sup> (Diabetes Care 1999; 22:468-477)

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

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

Im Gegensatz zum IQWiG akzeptiert auch die European Medicine Agency (EMA) in ihrer „NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS“ Kurzzeitstudien von 8 bis 12 Wochen Dauer für die Bewertung der Wirkung auf den Blutzuckerlauf<sup>9</sup>. Dieser wird als unabhängiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen eingestuft. Für Studien mit Cross-over design werden mindestens 4 Wochen sowie 3 Monate im Parallelgruppendesign für angemessen gehalten. Von diesen international akzeptierten Normsetzungen weicht das IQWiG ohne ausreichende Begründung erheblich ab. Das IQWiG legt als Bewertungsmaßstab eine Studiendauer von 24 Wochen (bei Cross-over-design sogar je Studienarm) an.

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

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

Widersprüchlich ist, dass im Vorbericht einerseits Evidenz der höchsten Stufe für den Nutznachweis gefordert wird, an anderen Stellen aber Studienergebnisse in die Bewertung einbezogen werden, die den o.g. Kriterien nicht entsprechen, u.a. eine Studie mit einer Studiendauer von einem Tag<sup>10</sup>. Wenn Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden, dann sind diese für den gesamten Bericht einheitlich anzulegen. Das Gebot der Standardisierung wird erneut in eklatanter Weise missachtet und führt zu Bewertungsergebnissen, die nicht im Einklang mit Resultaten anderer Untersuchungsgruppen stehen.

### **Bewertung amtlicher Texte erforderlich**

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

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

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

### **Fazit**

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

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

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

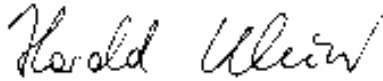
Die Deutsche Diabetes Gesellschaft wird sich bemühen, eine breite internationale und nationale wissenschaftliche Diskussion über den Bericht des IQWiG anzuregen, damit Menschen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland nicht durch international unübliches wissenschaftliches Vorgehen Nachteile gegenüber Patienten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

---

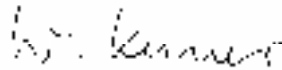
<sup>10</sup> Rassam AG, Zeise TM, Burge MR, Schade DS. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Jan;22(1):133-6.

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

Für den Ausschuss Pharmakotherapie des Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft.



Univ.-Prof. Dr. Harald Klein (Vorsitzender  
des Ausschusses)  
Univ.-Klinikum Bergmannsheil  
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1  
44789 Bochum  
Tel.: 02 34/302 - 64 00  
Fax: 02 34/302 - 64 03  
E-Mail: harald.klein@ruhr-uni-bochum.de



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



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



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



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



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



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