



Geschäftsstelle DDG, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

Ausschuss Pharmakotherapie
Prof. Dr. Harald Klein / Vorsitzender
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum
Bergmannsheil
- Klinikum der Ruhr-Universität Bochum -
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Tel.: 0234/302-6400 od. -6401
Fax: 0234/302-6403
Internet: www.ddg.info

Stellungnahme vom 14. 04.08 der DDG zum Vorbericht des IQWG

„Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“

Auftrag A05-03 Version 1.0

Generelle Anmerkungen:

- 1.) Es ist nicht nachvollziehbar, warum Stellungnahmen in einem sehr kurzen Zeitraum erstellt werden müssen, der in keinem Verhältnis zum Umfang des Vorberichtes steht (307 Seiten). Dieses Vorgehen schließt eine vollständige wissenschaftliche Bearbeitung durch andere Parteien neben ihrer sonstigen Tätigkeit von vornherein aus.
- 2.) Allgemein ist anzumerken, dass in anderen Ländern ähnliche Berichte von vergleichbaren Institutionen zu anderen Bewertungen von Analoginsulinen kommen (1). Diese Berichte sollten dringend zur Kenntnis genommen werden. Dadurch wird deutlich, dass der vorliegende Bericht des IQWG eine Außenseiterposition vertritt.
- 3.) Die Autoren dieser Stellungnahme widersprechen ausdrücklich der Einschätzung des IQWG vom fehlenden Vorteil der langwirkenden Analoginsuline (Insulin Glargin und Insulin Detemir) gegenüber NPH-Insulin bei Typ 2 Diabetespatienten. Insbesondere die geringere Hypoglykämierate macht diese Insuline sicherer in der Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus.
- 4.) Vorteile in der praktischen Anwendung von langwirkenden Insulinanaloga gegenüber NPH-Insulin werden nicht erwähnt und gehen somit nicht in die Bewertung ein. Hierzu gehören:
 - a. Langwirkende Insulinanaloga liegen als klare Lösung vor und müssen nicht gemischt werden. Deshalb kommt es gerade bei alten oder stärker behinderten Patienten nicht zu Fehldosierungen, die in Hypo- oder Hyperglykämien enden (2).
 - b. Langwirkende Insulinanaloga können sowohl morgens als auch abends gespritzt werden. Dies ermöglicht eine wesentlich patientenfreundlichere Therapie (Injektion zum Zeitpunkt, den der Patient wünscht, Injektion wird seltener vergessen, flexiblere Handhabung für zum Beispiel Pflegedienste). Solche Vorteile sind in RCTs nicht geprüft oder können schwer geprüft werden, sie sind aber deswegen nicht weniger wichtig und verbessern die Versorgung der Patienten.

Kritikpunkte im Einzelnen:

1.) Bewertung von Hypoglykämiehäufigkeit:

Das IQWG schließt die Betrachtung von nicht schwerwiegenden Hypoglykämien aus mit der Begründung, diese seien nur mit der Komponente einer „objektiven Fremdbeurteilung ergebnissicher“. Diese Aussage missachtet den Patienten und ist zynisch. Auch eine nicht in der Bewusstlosigkeit endende Hypoglykämie ist ein schwerwiegendes negatives Ereignis für den

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2007/2008: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), PD Dr. O. Kordonouri (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. H. Hauner (Tagungspräsident 2008), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. W. Kerner, Prof. Dr. M. Tiedge

Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, Stellv. Geschäftsführer: R. Weichbrodt

Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410

Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,

IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E

Patienten und häufig auch für Partner/Angehörige und beeinträchtigt ihn und seine Umgebung schwer.

Es sind ferner noch die folgenden Forschungsergebnisse zu beachten:

- Die Zahl der Hypoglykämien unter einer bestimmten Therapie sind ein Hauptfaktor für die Lebensqualität und Lebenserwartung von Diabetespatienten. (3)
- Bereits eine einzige schwere Hypoglykämie kann zum Tode führen (4)
- Ein Haupt-Risikofaktor für schwere Hypoglykämien ist die Häufigkeit von leichten Hypoglykämien (3,4). Je weniger leichte Hypoglykämien, desto besser die Hypoglykämiewahrnehmung, desto höher die Wahrscheinlichkeit, eine Hypoglykämie rechtzeitig zu bemerken und Gegenmaßnahmen durchführen zu können. Häufige leichte Hypoglykämien dagegen sind ein Risikofaktor für Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und schwere Hypoglykämien (5).

Das Abheben auf „Rate schwerer Hypoglykämien“ als besonders wichtiges Kriterium durch das IQWiG beinhaltet, dass die sogenannten leichten Hypoglykämien als weniger wichtig erachtet werden. Leichte Hypoglykämien führen außerdem zu einer starken Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Leistungsfähigkeit (relevant zum Beispiel am Arbeitsplatz) und der Lebensqualität von Typ 2 Diabetespatienten und sind an sich ein wichtiges Kriterium.

Das Vorgehen des IQWiG ist also nicht adäquat. Insbesondere wurde schon in der Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Berichtsplan und zum Amendment 1 zum Berichtsplan „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ2“ (A05-03) angemahnt, dass auch sogenannte „leichte“ Hypoglykämien zu berücksichtigen seien. Dies wurde durch das IQWiG aus nicht nachvollziehbaren Gründen ignoriert.

2.) Gleichzeitige Betrachtung von Hypoglykämie und HbA1c-Absenkung

Hypoglykämien und der HbA1c-Wert stehen in einem engen Zusammenhang. Ein niedriger HbA1c-Wert führt zu einer erhöhten Rate von Hypoglykämien (6). Man kann die patientenrelevanten Zielgrößen „HbA1c“ und „Hypoglykämierate“ also nicht getrennt voneinander betrachten. Sie müssen bei dieser gegenseitigen Abhängigkeit zusammen evaluiert werden und die gegenseitigen Abhängigkeiten berücksichtigt werden. So kann beispielsweise ein geringer (auch nicht signifikanter) Rückgang des HbA1c-Wertes bei gleichzeitigem geringem (auch nicht signifikantem) Rückgang der Hypoglykämierate einen patientenrelevanten Vorteil erbringen. Da der Zusammenhang von HbA1c-Wert und Hypoglykämiehäufigkeit durch eine Hyperbel beschrieben wird (6), ist der Effekt von HbA1c und Hypoglykämiehäufigkeit als Produkt zu berechnen und nicht als bloße Summe. Daraus ergibt sich, dass kleine Verbesserungen gleichzeitig in HbA1c und Hypoglykämiehäufigkeit einen großen Vorteil für den Patienten in der Gesamtbetrachtung ergeben. Das IQWiG führt eine solche Betrachtung anhand von Tabelle 43, 44 und 45 (Seite 151-155) mit einer subjektiven „Plus“ oder „Minus“ Bewertung vor. Dieses Vorgehen ist wissenschaftlich nicht haltbar. Es sei hier auf die Metaanalyse von Mullins et al. verwiesen (7).

3.) Umgang mit Übersichtsarbeiten und früheren Metaanalysen zu diesem Thema

Das IQWiG führt in seiner Suchstrategie auch die Suche nach Übersichtsarbeiten und früheren Metaanalysen an. Allerdings werden diese Arbeiten nur verwendet, um möglicherweise noch nicht entdeckte relevante RCTs zu identifizieren. Es wird offensichtlich darauf verzichtet, sich mit den Schlussfolgerungen, der Expertenmeinung und der inhaltlichen Diskussion auseinanderzusetzen. Insbesondere verzichtet das IQWiG vollständig auf einen Vergleich des Ergebnisses seiner eigenen mit den Ergebnissen anderer Metaanalysen und begründet in keiner Weise, wie es dazu kommen konnte, dass es hier gravierende Abweichungen gibt. Besonders fällt auf, dass die erwähnten Metaanalysen einen Vorteil der Analoginsuline beim Hypoglykämierisiko zeigen, den das IQWiG nicht findet.

In einem Cochrane Report (8) wird eine Metaanalyse der zur Verfügung stehenden Daten durchgeführt. Der Cochrane Report wurde vor ca. 1 Jahr veröffentlicht, wird aber vom IQWiG nicht einmal erwähnt. Es ist vollkommen unverständlich, dass das IQWiG trotz ausgefeilter Suchstrategie diesen Report übersehen hat, zumal andere international angesehene Institutionen

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2007/2008: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), PD Dr. O. Kordonouri (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. H. Hauner (Tagungspräsident 2008), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. W. Kerner, Prof. Dr. M. Tiedge

Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, Stellv. Geschäftsführer: R. Weichbrodt

Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410

Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,

IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E

(NICE) sich bei ihren Nutzenbewertungen langwirksamer Insulinanaloga auf diesen Report beziehen. In dem Cochrane-Report kommen die Autoren zu anderen Ergebnissen als das IQWiG. So sieht der Cochrane-Report einen eindeutigen Vorteil beider langwirkenden Insulinanaloga beim Hypoglykämierisiko, insbesondere bei nächtlichen Hypoglykämien. Demnach kommen auch das NICE (1) und das CADTH zu anderen Schlussfolgerungen und Empfehlungen als das IQWiG. Auch die Studie von Mullins et al. (7), die eine qualitativ hochwertige Metaanalyse zum Vergleich NPH-Insulin und Insulin Glargin durchführt, ebenso wie die Metaanalyse von Rosenstock et al. (9) und Tschirner et al. (10) (letztere zum Vergleich NPH-Insulin und Insulin Detemir) werden nicht berücksichtigt.

4.) Endpunkte: Werden die zur Verfügung stehenden Daten, die Ziele und die Auswahlkriterien aufeinander abgestimmt?

Das IQWiG bezieht sich unter anderem auf „patientenrelevanten Nutzen“, es wird beklagt, dass über Endpunkte wie Gesamtmortalität keine ausreichenden Studien und Daten vorliegen! Die Bewertung hierzu müsste also lauten: „Es gibt noch keine abgeschlossenen Studien, die eine Beurteilung zulassen. Diese müssen durchgeführt werden. In diesem Punkt muss das Ergebnis der Nutzenbewertung offen bleiben. Insbesondere kann hier noch keine negative Nutzenbewertung ausgesprochen werden.“

Das Fehlen von Evidenz für einen Substanzvorteil darf also nicht gleichgesetzt werden mit dem Vorliegen von Evidenz für Gleichwertigkeit! Das gilt besonders dann, wenn das Fehlen von Evidenz auf dem vollständigen Fehlen von Daten beruht, die für die Evidenz maßgeblich sind! Bei einer ausgewogenen Betrachtungsweise ist noch zuzufügen, dass auch für NPH-Insulin keine Daten zu entsprechenden Endpunkten vorliegen.

Bei der Bewertung weiterer Endpunkte wie Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit und Hypoglykämien müssen die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien entsprechend angepasst werden. Ggf. ist die Auswahl der Studien für die Endpunkte unterschiedlich vorzunehmen. Während für die harten Endpunkte eine Laufzeit von einem oder mehreren Jahren wünschenswert wäre, kann man dieses Kriterium nicht einfach für alle anderen Endpunkte übernehmen. Man kann für harte Endpunkte die Kompromisslösung mind. 6 Monate (bzw. 24 Wochen) wählen, wenn es zu wenige Studien von mindestens 1 Jahr Laufzeit gibt, aber für die Bewertung anderer Endpunkte sind auch kürzere Studien als 24 Wochen relevant. Durch die Nichtbeachtung solcher Studien bei diesen Endpunkten wird willkürlich Information aus Studien mit hoher Evidenz (RCTs) ignoriert (z.B. 11).

Damit ist die Bewertung von Nüchternblutzucker, HbA1c, Hypoglykämiehäufigkeit und Lebensqualität nach den gleichen Kriterien, die man für die Mortalität und Morbidität festgelegt hat, nicht nur willkürlich sondern auch wissenschaftlich falsch.

5.) Praxis der Insulintherapie

Das IQWiG fasst mittel- und langwirksame Insuline zusammen zu Verzögerungsinsulinen und begründet dies damit, dass diese ja in der Praxis zum selben Zweck eingesetzt werden (S. 1). Nun ist aber NPH-Insulin mittellang wirksam, Insulin Detemir und Insulin Glargin sind langwirksam. Solche Unterschiede bringen automatisch mit sich, dass die Möglichkeit unterschiedlicher Zeitpunkte und Frequenzen der Applikation besteht, und dass dies bei den Studiendesigns und bei der Bewertung der Ergebnisse immer wieder eine Rolle spielen wird. So handelt es sich hier nicht nur um den Vergleich verschiedener Insulinpräparationen, die immer völlig identisch angewandt werden können.

Das IQWiG beanstandet, dass in den RCTs manchmal NPH-Insulin nur einmal gespritzt wurde, obwohl bei NPH-Insulin laut Fachinfo empfohlen wird, dass die Applikationsfrequenz an die individuellen Bedürfnisse angepasst werden soll. Im Vergleich von einmal gespritztem NPH mit Insulin Glargin ergibt sich ein Vorteil für Insulin Glargin, der aber vom IQWiG nicht anerkannt wird. Man sollte aber, um gleiche Ausgangsbedingungen zu haben, auch die gleiche Anzahl von Injektionen vergleichen.

Zudem schließt das IQWiG einen Studienarm aus, in dem Insulin Glargin morgens verabreicht wird, mit der Begründung, die Vergleichbarkeit mit dem NPH-Insulin, das seinen Eigenschaften entsprechend abends gegeben wurde, sei nicht gegeben. Wenn die Grundlage dieses Berichtes

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2007/2008: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), PD Dr. O. Kordonouri (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. H. Hauner (Tagungspräsident 2008), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. W. Kerner, Prof. Dr. M. Tiedge

Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, Stellv. Geschäftsführer: R. Weichbrodt

Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410

Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,

IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E

ist, dass verschiedene Therapien verglichen werden, muss es auch möglich sein, die erweiterten Möglichkeiten der neuen Therapie zu nutzen.

Aus unserer Sicht ist es also notwendig, bei den RCTs verschiedene Designs zuzulassen. Letztendlich wird damit hohe Evidenz für den Vergleich von Therapieformen unter verschiedenen Bedingungen gewonnen.

6.) Fehlende Verblindung

Die Kritik des IQWiG an der fehlenden Verblindung ist nicht angebracht. Eine Verblindung ist durch das unterschiedliche Aussehen der Insuline (trüb versus klar) schlecht möglich. Weiterhin ist zur korrekten Anwendung der unterschiedlichen Insuline auch das Wissen des Patienten über dessen Wirkdauer und Wirkstärke nötig. Da diese bei den langwirkenden Analoginsulinen und dem NPH-Insulin unterschiedlich ist, ist eine Verblindung nicht möglich, ohne den Patienten als wesentlichen Teil der Therapie auszuschließen, zu entmündigen und ggf. sogar zu gefährden.

Literatur:

- (1) http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Insulin_Analogues.pdf
- (2) Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet*. 1999 Nov 6;354(9190):1604-7.
- (3) Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Nov-Dec;20 Suppl 2:S32-42. Review.
- (4) Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann Intern Med*. 2001 May 1;134(9 Pt 1):729-36.
- (5) Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P, Gerich J. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care*. 1994 Dec;17(12):1397-403.
- (6) DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986
- (7) Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression 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. *Clin Ther*. 2007 Aug;29(8):1607-19.
- (8) Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer 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 Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005613. Review.
- (9) Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):950-5.
- (10) Tschritter O, Fritsche A, Gallwitz B, Haering H-U. langwirkende Insulinanaloga in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ2. Eine Zusammenfassung der klinischen Studien und Metaanalysen. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005, 14:375-82. Review
- (11) Raslová K, Tamer SC, Clauson P, Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Investig*. 2007;27(4):279-85.

Für den Pharmakotherapieausschuss der Deutschen Diabetes Gesellschaft:

Prof. Dr. med. Andreas Fritsche, Med. Klinik IV, Universität Tübingen
Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz, Med. Klinik IV, Universität Tübingen
Dr. med. Otto Tschritter, Med. Klinik IV, Universität Tübingen

Prof. Dr. med. Harald Klein, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Ruhr Universität Bochum, Vorsitzender des Ausschusses

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2007/2008: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), PD Dr. O. Kordonouri (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. H. Hauner (Tagungspräsident 2008), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. W. Kerner, Prof. Dr. M. Tiedge
Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, Stellv. Geschäftsführer: R. Weichbrodt
Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410
Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,
IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E