

# **Stellungnahme zum Berichtsplan und zum Amendment 1 zum Berichtsplan „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ1“ (A05-01)**

## **Deutsche Diabetes Gesellschaft, Ausschuss Pharmakotherapie des Diabetes**

Die im Folgenden aufgeführten Punkte betreffen sowohl die Berichtspläne und Amendments für langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ1 als auch Diabetes mellitus Typ 2.

### 1.) Hypoglykämien

In beiden Berichtsplänen wird als Ziel die Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vorgegeben.

- Es werden im Kapitel „Zielgrößen“ die „Hypoglykämien“ und der „HbA1c“ getrennt aufgeführt. Beide Größen stehen in engem Zusammenhang. Ein niedriger HbA1c-Wert führt zu einer erhöhten Rate von Hypoglykämien (1-4). M a n k a n n die patientenrelevanten Z i e l g r ö ß e n „HbA1c“ u n d „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 (4), 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 Abheben auf „Rate schwerer Hypoglykämien“ als besonders wichtiges Kriterium beinhaltet, dass die sogenannten leichten Hypoglykämien als weniger wichtig erachtet werden. Leichte Hypoglykämien führen zu starker Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Leistungsfähigkeit (relevant zum Beispiel am Arbeitsplatz) und der Lebensqualität von Typ 1 und Typ 2 Diabetespatienten und sind an sich ein wichtiges Kriterium.

## 2.) Studiendauer

Es werden Studien von weniger als 24 Wochen Dauer nicht eingeschlossen. Der Grund hierfür ist nicht ausreichend dargelegt. Diese Begrenzung erscheint willkürlich. Natürlich ist eine Studiendauer von mehr als einem halben Jahr wünschenswert, solche Studien können eine höhere Aussagekraft haben. Kürzere Studien jedoch von der Bewertung ganz auszuschließen ist dadurch nicht gerechtfertigt. Wissenschaftliche Evidenz hierzu existiert nicht.

## 3) Amendments: Spezifizierung der Definition der Vergleichsbehandlung

Es wird in den Amendments gefordert: „Die Applikation von Test- und Vergleichsintervention muss subkutan über einen identischen Mechanismus (z.B. mittels multipler subkutaner Injektionen) erfolgen.“

Die Titration von kurz- und langwirksamen Insulinen kann nicht unabhängig voneinander erfolgen. Die oben aufgeführte Forderung aus den Amendments führt gegebenenfalls zum Ausschluss von Studien, bei denen in unterschiedlichen Therapiearmen eine Interaktion zwischen kurz- und langwirksamen Insulin auftritt. Außerdem könnte aus der oben genannten Forderung aus dem Amendment folgen, dass ein Vergleich von

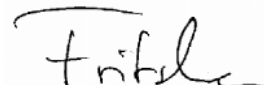
morgens gespritztem Insulinanalog und abends gespritzten langwirkendem Humaninsulin ausgeschlossen wird. Dies würde einer gewissenhaften Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloge nicht gerecht werden und muss vermieden werden.

#### 4.) Formale Punkte

- In beiden Amendments zu den Berichtsplänen wird nicht eindeutig klar, warum sie erstellt worden sind. Welches sind die Gründe, die zu den Abänderungen führten?
- Es wird nicht begründet, warum keine Gesamtschau der langwirksamen Insulinanaloge durchgeführt wird. Sicherlich sind Typ 1- und Typ 2- Diabetes mellitus unterschiedliche Krankheiten, die therapeutische Besonderheiten haben. Die vollkommen getrennte Bewertung verhindert jedoch eine Zusammenschau und reduziert künstlich die Studienzahl, die für ein Gesamturteil berücksichtigt wird.
- Es werden nur RCTs berücksichtigt. Sie haben im Rahmen der „Evidence Based Medicine“ die höchste Aussagekraft. Dies schließt eine Einbeziehung anderer hochwertiger Studienarten jedoch nicht aus.



Prof. Dr. med. Thomas Danne



Prof. Dr. med. Andreas Fritsche

Für den Ausschuss Pharmakotherapie des Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

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

Literatur:

- (1) Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB.  
Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem.  
Diabetes Metab Res Rev. 2004;20 Suppl 2:S32-42.
- (2) 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;134:729-36.
- (3) Mookan M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P, Gerich J.  
Hypoglycemia unawareness in IDDM.  
Diabetes Care. 1994;17:1397-403.
- (4) 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