



Stellungnahme von diabetesDE und der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG „Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“
Auftrag A05-01 Version 1.0 Stand: 02.07.2009

Generelle Anmerkung:

1.) Die Stellungnahme muss in einem sehr kurzen Zeitraum von 3 Wochen erstellt werden, der in keinem Verhältnis zum Umfang des Vorberichtes steht (316 Seiten), der seit 2005 erstellt wird. Dieses Vorgehen schließt eine vollständige wissenschaftliche Bearbeitung durch andere Parteien aus. Die im Folgenden aufgeführte Kritik kann nur auf wesentliche Punkte eingehen und kann deshalb nicht vollständig sein. Insbesondere zu kritisieren ist die Taktik des IQWiG, die Studien meist mit dem Firmencode im Text zu erwähnen. Eine wissenschaftlich übliche Zitierweise erfolgt nicht. So wird es dem Leser unnötig erschwert, den „Vorbericht“ des IQWiG suffizient zu beurteilen, weil meist nicht erkenntlich ist, auf welche Studien/Publicationen sich der Text bezieht.

2.) Das Verfahren und die Vorgehensweise des IQWiG bei der Auswahl der Studien und den Analyseverfahren verfälscht die Ergebnisse unzulässig und wird deshalb ausdrücklich abgelehnt.

3.) Allgemein ist anzumerken, dass in anderen Ländern ähnliche Berichte von wissenschaftlichen Institutionen zu anderen Bewertungen von Analoginsulinen kommen (NICE (1), ADA (2)). Diese Berichte sollten zur Kenntnis genommen werden.

4.) Die Autoren dieser Stellungnahme widersprechen ausdrücklich der Einschätzung des IQWiG vom fehlenden Vorteil der langwirkenden Analoginsuline (Insulin Glargine und Insulin Detemir) gegenüber NPH-Insulin bei Typ 1 Diabetespatienten. Insbesondere die geringere Hypoglykämierate macht diese Insuline sicherer in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1.

Kritikpunkte im Einzelnen

1.) Bewertung von Hypoglykämiehäufigkeit

Das IQWiG 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. Auch ein nicht in der Bewusstlosigkeit endende Hypoglykämie ist ein schwerwiegendes negatives Ereignis für den Patienten und beeinträchtigt ihn 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).

Die Beschränkung auf die „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) sowie der Lebensqualität von Typ 1 Diabetespatienten und stellen damit ein wichtiges Kriterium dar.

2.) Verfahrensbedingte Verfälschungsquellen

Das IQWiG wendet in diesem Vorbericht, wie auch schon im Bericht „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“, methodische Vorgehensweisen an, die ergebnisrelevant und nicht begründet sind. Hierzu zählt die Segmentierung. Es erfolgt eine Segmentierung der Metaanalysen nach Therapieschemata (insbesondere Zeitpunkt und Frequenz der Gabe des Verzögerungsinsulins). Die Bewertung erfolgte ferner getrennt für Erwachsene bzw. Kinder und Jugendliche. Studien unter 24 Wochen Dauer werden ausgeschlossen. Ferner werden Typ 1 und Typ 2 Diabetespatienten getrennt untersucht, wobei dies beispielsweise hinsichtlich des entscheidenden potentiellen Schadens „Hypoglykämie“ nicht begründet ist. Zusammengefasst reduziert die vorgenommene Segmentierung die statistische Power in nicht akzeptabler Weise.

Es wird hierzu auf die beiliegende Stellungnahme von Herrn Professor Dr. Karl Wegscheider verwiesen ((6) Stellungnahme zum Bericht des IQWiG und der Beschlussvorlage des GA zum Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2), die auch auf den Vorbericht „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ zutrifft.

Selbst bei wohlwollender Betrachtung der Vorgehensweise des IQWiG erhält man den Eindruck, dass hier das statistische Vorgehen so ausgewählt wird, dass im Ergebnis kein Vorteil der langwirksamen Analoginsulinen herauskommen kann.

3.) Lebensqualität

Die Häufigkeit der Insulininjektion ist ein wesentliches Kriterium für den betroffenen Patienten. Mit NPH Insulin (6-8 Stunden Wirkdauer bzw. länger je nach Dosis) muss der Patient mit Typ 1 Diabetes 2 bis 4 mal basales Insulin spritzen. Mit Glargine ist eine einmalige Injektion möglich, bei Detemir erfolgt die Injektion zumeist 2 mal täglich. Bei einer beispielhaften Diabetesdauer von 40 mal 365 Tagen Jahren ergeben sich für NPH 43.800 Injektionen, für Levemir 29.200 Injektionen und für Glargine 14.600 Injektionen, zusätzlich muß noch der Prandialbedarf gespritzt werden. Dieser evidente Vorteil für die Analoginsuline wird mit keinem Wort im Vorbericht erwähnt.

Weiterhin ist mit Glargine eine Injektion am Morgen, am Mittag oder am Abend möglich (7). Dies ist z.B. für Schichtarbeiter wichtig. Die spätabendliche Gabe eines NPH-Insulins kann gerade auch bei Schulkindern problematisch werden.

4.) Gleichzeitige Betrachtung von Hypoglykämie und HbA1c-Absenkung

Hypoglykämien und der HbA1c-Wert stehen in einem engen Zusammenhang. Ein niedriger HbA1c-Wert ist mit einer erhöhten Rate von Hypoglykämien assoziiert (3,5,8,9). 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 (8), 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 der Tabelle ab Seite 135 mit einer nicht klar nachvollziehbaren „Plus“ oder „Minus“ Bewertung durch. Dieses Vorgehen ist wissenschaftlich nicht haltbar. Es sei hier auf die Metaanalyse von Mullins et al. verwiesen, bei der der HbA1c-Wert als Covariate in eine Metaregressionsanalyse für Hypoglykämiehäufigkeit NPH- versus Glargine Insulin einbezogen wird (9).

5.) 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. Hier sei insbesondere die Studie von Mullins et al. (9), die eine qualitativ hochwertige Metaanalyse zum Vergleich NPH-Insulin und Insulin Glargine durchführt, ebenso wie die Studie von Tschritter et al. (10) (letztere zum Vergleich NPH-Insulin und Insulin Detemir) genannt. Die Studie von Mullins et al. wird mit der völlig unakzeptierbaren Begründung ausgeschlossen, dass *“der Pool der in dieser Publikation eingeschlossenen Studien nicht dem der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht. Es wurden insbesondere verschiedene Therapieschemata in einer Analyse zusammengefasst sowie Studien mit kürzerer Studiendauer als im vorliegenden Bericht eingeschlossen. Eine differenzierte Aussage im Sinne dieses Berichts ist aus dieser IPD-Analyse daher nicht ableitbar.”* Hier wird deutlich, dass das IQWiG mit international unüblichen Vorgehensweisen und Anforderungen negative Bewertungen geradezu vorprogrammiert. (siehe Punkt 2: Verfahrensbedingte Verfälschungsquellen). Der Ausschluss der o.g. Metaanalyse ist aus unserer Sicht unakzeptabel.

Andere international akzeptierte wissenschaftliche Institutionen, wie z.B. das NICE-Institut aus England, sind bei ihren Nutzenbewertungen langwirksamer Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes zu anderen Ergebnissen wie das IQWiG gekommen (1). Ebenso sieht auch die amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) Vorteile in der Anwendung von langwirksamen Analoginsulinen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (2).

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

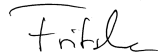
Das IQWiG bezieht sich unter anderem auf „patientenrelevanten Nutzen“, es wird beklagt, dass über Endpunkte wie Gesamtmortalität oder diabetesspezifische Folgeerkrankungen (z.B. Retinopathie) keine ausreichenden Studien und Daten vorliegen! Zur Retinopathie liegt eine randomisierte 5 Jahresstudie bei Typ 2 Diabetikern vor, die keinen Unterschied zwischen NPH-insulin und Glargine bezüglich einer Verschlechterung einer diabetische Retinopathie zeigt (11). Diese Studie sollte berücksichtigt werden.

Insbesondere ist aber unbegreiflich, dass eine Studie, die vom Leiter des IQWiG selbst durchgeführt wurde, und deren Ergebnisse schon weit länger als ein Jahr vorliegen, nicht berücksichtigt wurde (12). Diese Studie zeigt eine geringere Krankenhaustagehäufigkeit für Patienten mit Glargine und eine geringere Mortalität für Patienten mit Lantusbehandlung verglichen mit Patienten mit Humaninsulinbehandlung. Leider kann aus der Studie nicht entnommen werden, ob es sich um Typ 1 oder Typ 2 Diabetespatienten handelt. Ferner liegt in dieser Studie die Krebsrate unter Lantustherapie unadjustiert niedriger als die Krebsrate unter Humaninsulintherapie. Adjustiert für die Insulindosis liegt die Krebsrate unter Lantustherapie höher. Das Vorgehen bei der Adjustierung für die Insulindosis ist jedoch wissenschaftlich nicht nachvollziehbar, ferner fehlt sowohl eine Adjustierung auf das Körpergewicht als auch auf die Diabetesdauer. Eine wissenschaftliche Analyse, ob die adjustierten Ergebnisse korrekt sind, ist deshalb nicht möglich (näheres hierzu siehe Stellungnahme der DDG / DiabetesDE und ein Kommentar in der Fachzeitschrift Lancet (13,14).

Für den Vorstand und den Pharmakotherapie-Ausschuss der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE



Prof.Dr.med.Stephan Matthaer
Vize-Präsident der DDG
Diabetes-Zentrum Quakenbrück
Danziger Str.10
D-49610 Quakenbrück
Tel.: 05431 15 2830
Fax: 05431 15 2833
E-mail: S.Matthaer@ckq-gmbh.de



Prof. Dr. Andreas Fritsche
Medizinische Klinik und
Poliklinik
Abt. Innere Medizin IV
Med. Klinik u. Poliklinik, Abt.
IV,
Otfried-Müller-Str. 10,
D-72076 Tübingen
Tel. 07071/29-83670
E-Mail:
andreas.fritsche@med.uni-
tuebingen.de



Univ.-Prof. Dr. Harald Klein
Vorsitzender des
Pharmakotherapieausschusses
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



PD Dr. med. Ina Knerr
Kinder- und Jugendklinik
Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-
Nürnberg
Loschgestr. 15
91054 Erlangen
Tel: 09131 / 853-3118
Fax: 09131 / 853-3113
ina.knerr@uk-erlangen.de

Literatur

- (1) <http://www.nice.org.uk> PDF: Technology Appraisal No. 53: Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine.
- (2) Standards of Medical Care in Diabetes—2009, Diabetes care 2009 32:S13-S61
- (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) Mook 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) http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Stellungnahme_Wegscheider_Abschlussbericht_IQWiG_Langwirksame_Insulinanalog_a_Wegscheider_DDG.pdf
- (7) Hamann A, Matthaer S, Rosak C, Silvestre L; HOE901/4007 Study Group. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003 Jun;26(6):1738-44.
- (8) 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
- (9) 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.
- (10) Tschirrer O, Fritsche A, Gallwitz B, Haering H-U. langwirkende Insulinanaloge 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) Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé J-P, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. Diabetologia 2009, epub Jun 03
- (12) Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia epub 2009 Jun 30.
- (13) http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Studien_Auswertung_Lantus_Krebsfinal.pdf
- (14) Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. Lancet. 2009 Jul 17.