

Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH zum Berichtsplan „Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ – Auftrag A05-03

1. Anmerkungen zur im Amendment und dem Berichtsplan dargestellten projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.
2. Verweis auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten:
Zum gegenwärtigen Zeitpunkt findet eine parallele Kommunikation zur Bereitstellung neuer Daten (z.B. für zwischenzeitlich abgeschlossene Studien) und Studienberichte statt. Für Detailfragen verweisen wir an dieser Stelle auf diesen Schriftwechsel.

Vorbehaltlich unserer Schreiben vom 02.04.2007 und vom 05.07.2007 (siehe Anlage) beziehen wir Stellung zu dem veröffentlichten Berichtsplan und zugehörigen Amendment und fordern aus den darin dargestellten Gründen die Einstellung des Verfahren A05-03 der Nutzenbewertung zu Insulindetemir.

Gemäß §§ 35b Abs. 1 S.7, 139a Abs.5 SGB V sind Stellungnahmen vom IQWiG qualifiziert zu bewerten und zu berücksichtigen. Wir beanstanden daher, dass weder auf unser Schreiben vom 02.04.2007 eingegangen wurde, in dem wir explizit die Forderung nach einer Überarbeitung des Berichtsplanes gestellt haben, noch eine Begründung für die vorgenommenen Amendments angegeben wird. Dieses Amendment könnte theoretisch in Zusammenhang mit dem Schreiben des BMG zur Übergangsregelung bei laufenden Verfahren vom 22.06.2007 stehen. Hier fehlt die geforderte Begründung hinsichtlich der Übereinstimmung des überarbeiteten Berichtsplanes mit dem aktuellen Recht und den Anforderungen aus dem GKV-WSG. Die Erstellung eines Amendments zum Berichtsplan vor Eröffnung eines Stellungnahmeverfahrens bedeutet darüber hinaus eine Veränderung der Bewertungskriterien in einem laufenden Bewertungsprozess, was methodisch als kritisch angesehen werden muss. In jedem Fall muss eine Begründung erfolgen, um dem gesetzlich verankerten Gedanken der Transparenz Rechnung zu tragen, SGB V §35b Abs.1 S.6 bis S.8, §139a Abs.5 S.2. und §139a Abs.4 S.2: "(...) *Es hat in regelmäßigen Abständen über die Arbeitsprozesse und -ergebnisse einschließlich der Grundlagen für die Entscheidungsfindung öffentlich zu berichten. (...)*" Dieser Grundsatz der Transparenz und Einbeziehung der Stellungnahmen ist in den bisherigen Verfahren nicht zum Tragen gekommen und daraus ergibt sich, dass das Verfahren neu begonnen werden muss (Schreiben BMG vom 22.06.07 Pkt.3).

Grundsätzliche Anmerkungen:

1. Bereits in der Fachinformation zu Insulindetemir (Fachinformation Levemir[®], Februar 2007) wird ein Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin seitens der Zulassungsbehörden festgestellt und ist damit als allgemein anerkannter, medizinischer Wissensstand zu werten. " *Im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln anhand der in der GKV geltenden Maßstäbe ist allerdings - im Unterschied zur Methodenanerkennung - die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Wirkstoffes zu beachten, bei der gemäß § 21 Abs.2 AMG Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des Wirkstoffes für die vorgesehene Indikation geprüft und abschließend bewertet werden (...). Diese Kriterien darf der GBA unter dem Aspekt des "medizinischen Nutzens" eines Arzneimittels oder Wirkstoffes nicht abweichend von der Beurteilung der für die Zulassung nach dem AMG zuständigen Behörde bewerten.*" (BSG, vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R -, Rn. 68ft., 71).
2. Bei der Bewertung von Arzneimitteln ist es unzulässig zwischen verschiedenen Indikationen zu trennen, da durch diese Vorgehensweise eine umfassende Bewertung in Bezug auf die Kosten-Nutzen-Relation nicht möglich ist. Zudem können die potenziell verfügbaren Regelungsinstrumente (Erstattungshöchstpreis, Festbetrag oder Arzneimittelrichtlinie) nur dann sinnvoll eingesetzt werden, wenn zuvor eine umfassende Analyse vorgenommen worden ist. Getrennte Aufträge für die Indikationen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 lassen diese Betrachtung – wie bereits im Falle der Bewertung

und Entscheidung zu den kurzwirksamen Insulinanaloga - nicht zu. Auch der *rapid report* zu inhalativem Insulin trennt nicht zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.

3. Seitens der EMEA erfolgte im März dieses Jahres die in der aktuellen Fachinformation beschriebene Erweiterung des Anwendungsbereiches um die in der therapeutischen Praxis relevante Kombination von Insulindetemir mit oralen Antidiabetika. Zumindest für diese Anwendungserweiterung muss das neue Recht nach GKV-WSG Anwendung finden und dieser Therapiebereich sollte daher aus dem vorliegenden Berichtsplan für Insulindetemir ausgeschlossen werden. Die Anforderungen an eine Nutzenbewertung im Hinblick auf die Langzeitwirkungen, bei dem eine relevante Erweiterung des Anwendungsbereiches erst vor wenigen Monaten erfolgte, können nicht erfüllt werden. Aus diesem Grund hat der Gesetzgeber die Änderung im § 31 vorgenommen, die den Unternehmen die Möglichkeit eröffnet, nach der Zulassung zusätzliche Daten zu erheben.

Direkte Kommentare zum Berichtsplan und Amendment:

Berichtsplan Seite 4 - 1. Hintergrund

Gemäß § 139a Abs. 3 SGB V wird das IQWiG „zu Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen“ tätig. Konsequenterweise war der dem IQWiG vom Gemeinsamen Bundesausschuss gestellte Auftrag vom 22.02.2005 auch auf eine solche Frage von grundsätzlicher Bedeutung gerichtet: Die Analyse der Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus als Volkskrankheit mit zunehmender Bedeutung. Die Aufsplittung in isoliert nebeneinander stehende Einzelaufträge durch das IQWiG verfehlt diesen grundsätzlichen Ansatz des Gesetzgebers und des Auftrages des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Berichtsplan Seite 6 - Nutzen-Schaden-Abwägung

Eine Bewertung der Nutzen-Schaden-Relation ist im Methodenpapier bisher nicht geregelt. Für eine Schadensabwägung müssen, ebenso wie für die Nutzen-Bewertung, gleichwertige Kriterien und klare Gewichtungen aufgeführt und deren Anwendung eindeutig geregelt werden. Ein- und Ausschlusskriterien müssen dementsprechend sowohl für die Nutzen-Bewertung als auch für die Schaden-Bewertung bindend sein. Die Anforderungen sind sowohl im Methodenpapier wie im Berichtsplan zu formulieren.

Entgegen der Formulierung in der Fachinformation zu Insulindetemir postuliert das IQWiG an dieser Stelle abweichend ein erhöhtes mitogenes Potenzial. „*Präklinische Daten, (...) lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Rezeptoraffinitätsdaten und in-vitro-Mitogenitätstests erbrachten keinen Nachweis für ein erhöhtes mitogenes Potenzial im Vergleich zu Humaninsulin.*“ (Fachinformation Levemir®, Februar 2007). Der anerkannte medizinische Nutzen als auch der Schaden ist nicht anders darzustellen als abschließend durch die arzneimittelrechtliche Zulassung vorgegeben (siehe Zitat Grunds. Anmerkungen Punkt 1). (BSG, vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R -, Rn. 68ft., 71) Dementsprechend muss die in der Fachinformation niedergelegte Bewertung Berücksichtigung finden und darf nicht im Berichtsplan grundsätzlich in Frage gestellt werden.

Berichtsplan Seite 7 Punkt 2) Ziel der Untersuchung

Die Forderung nach einer langfristigen Nutzenbewertung ist für Präparate, die erst kurze Zeit für die Therapie zur Verfügung stehen, nicht zu erfüllen. Dementsprechend sind die Fragestellungen und die Definition der Zielgrößen einer Nutzenbewertung den gegebenen Möglichkeiten anzupassen. Forderungen im Berichtsplan nach aussagekräftigen Daten zu langfristigen Endpunkten, wie z.B. Mortalität, Amputationsrate, sind zu hinterfragen.

Unklar bleibt an dieser Stelle auch die Bewertung der Vorteile für den Patienten in der aktuellen Therapiesituation, wie durch das WSG gefordert, so genannte „Patient reported outcomes“ z.B. Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität, die auch in Kurzzeitstudien dargestellt werden können (EMEA, Reflection paper s.u.).

Berichtsplan Seite 8 Punkt 3 Kriterien für den Einschluss von Studien

Durch den Ausschluss bestimmter Fallkonstellationen und Therapieschemata aus der Bewertung, wird systematisch Evidenz ausgeblendet. Es gibt Belege, dass Patienten von einer Behandlung mit Insulinanaloga (kurz- und langwirksam) in intensivierten Therapieregimes (Basis-Bolus-Therapie) gegenüber einer Behandlung mit Humaninsulin (kurz- und langwirksam) profitieren. Diese Fallkonstellation wird aber durch die Trennung sowohl in Indikationen als auch in kurz- und langwirksames Insulin/Insulinanalogon nicht analysiert. Gerade bei der intensivierten Insulintherapie spielt die Interaktion und Dosierung der eingesetzten Präparate eine entscheidende Rolle. So kann die Situation entstehen, dass ein auf der Kombination modernen Insulins basierendes Therapieschema bessere Ergebnisse und damit einen zusätzlichen Nutzen gegenüber Humaninsulin liefert, vom IQWiG aber überhaupt nicht untersucht wird. Aufgrund der Vorgehensweise bei der Bewertung der Insulinanaloga wird so womöglich die wirksamste Therapie von der Versorgung ausgeschlossen. Hier ist ein umfassendes Vorgehen, welches verschiedene Therapieschemata berücksichtigt, erforderlich. Daher ist zu fordern, dass auch Studiendaten, die ein reines Analogregime mit einem reinen Humaninsulinregime vergleichen, Berücksichtigung finden.

Berichtsplan Seite 9 Punkt 3.3 Zielgrößen

Die Vermeidung diabetesassoziierter Folgekrankheiten stellt ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar. Die grundsätzliche Bedeutung von im Berichtsplan aufgeführten Zielgrößen wie Amputation oder Erblindung ist sicherlich unstrittig. Von großer Relevanz ist allerdings, dass es sich hierbei um Endpunkte handelt, deren Beurteilung erst nach vielen Jahren der Beobachtung möglich und sinnvoll ist. Die Beurteilung des Nutzens eines Pharmakons, das erst seit wenigen Jahren zugelassen ist, bzw. bei dem es erst vor kurzem zu einer relevanten Erweiterung des Anwendungsbereiches gekommen ist, muss sich ganz wesentlich auch auf Parameter stützen, die innerhalb eines deutlich kürzeren Zeitraumes die Verbesserung patientenrelevanter Therapieziele dokumentieren.

Vor diesem Hintergrund erscheint es unverständlich, warum das HbA_{1c} lediglich im Zusammenhang mit anderen, im Berichtsplan genannten Zielgrößen Berücksichtigung findet. Neben der Notwendigkeit, z.B. das Auftreten von Hypoglykämien vor dem Hintergrund der HbA_{1c}-Einstellung zu werten, sollte dieser Parameter zusätzlich als eigene Zielgröße zur Beurteilung der Blutzucker-Einstellung herangezogen werden. Die Bedeutung des HbA_{1c} in Bezug auf die Risikoabschätzung von Folgekomplikationen des Typ 2 Diabetes ist u.a. in der UKPDS dargestellt worden (Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12). Auch unter den vom IQWiG herausgegebenen Gesundheitsinformationen findet dieser Aspekt Erwähnung: „Ein hoher HbA_{1c}-Wert über lange Zeiträume bedingt ein höheres Risiko für diabetesbedingte Folgeerkrankungen“ (www.gesundheitsinformation.de/kurzwirksame-insulinanaloga-sind-sie-fuer-menschen-mit-typ-2-diabetes.332.270.de.html; Stand 25.07.07).

Die Therapieziele der DDG Praxis-Leitlinie „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ sehen unter Punkt 5. die „Risikofaktor-Intervention“ vor (Matthaei S, Häring HU. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2007; 2 Suppl. 2: S173-77). Hinsichtlich des adipositasassoziierten Morbiditätsrisikos, wie auch der Tatsache, dass es unter Einleitung bzw. Intensivierung einer Insulintherapie im Allgemeinen zu einer Gewichtszunahme kommt (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53), ist die Aufnahme des Körpergewichts als Zielgröße der Beurteilung von Insulinen sinnvoll und notwendig.

Berichtsplan Seite 10 Punkt 3.4 Studientypen und 3.5 Studiencharakteristika

In RCTs wird im Allgemeinen eine stark selektierte Population untersucht, insbesondere werden Patienten mit Folgekomplikationen zumeist weitgehend ausgeschlossen. Dies kann den Versorgungsalltag nur unzureichend darstellen. Daher werden von international vergleichbaren Instituten weitere Daten in den Bewertungsprozess ausdrücklich mit einbezogen. Die Anwendung von § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung besagt folgendes: „¹*Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. ...* ³*Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen....*“ Dieser Punkt findet sich auch in der Evidenzdefinition von Sackett wieder (Sackett DL, et al.: EBM: What it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-72). Seine Aussage, dass andere Evidenzstufen ebenfalls berücksichtigungsfähig sind und jedenfalls berücksichtigt werden müssen, wenn Daten des Evidenzniveaus 1 nicht vorliegen, wird durch die Verfahrensordnung konkretisiert. Das NICE berücksichtigt unter anderem auch Beobachtungsstudien: „...*however it is important to recognize that ... RCT data are often limited to selected populations, short time spans and selected comparator treatments. Therefore, good-quality observational studies will often be needed to supplement the RCT data.*“ (NICE, Guide to the Methods of Technology Appraisal, April 2004, S. 10).

Laut Berichtsplan soll dem Versorgungsalltag folgend explizit der Nutzen dargestellt werden. Durch sein methodisches Vorgehen schließt das IQWiG jedoch einen nicht unerheblichen Teil des medizinischen Wissens, die Versorgungsforschung, von vornherein aus. Dies steht in klarem Gegensatz zur gängigen Methodik im internationalen Vergleich. Ein a priori Ausschluss dieser Daten verwirft eine enorme Datenmenge, die bereits jetzt z.B. durch DMP-Programme und Krankenkassendaten zur Verfügung steht. Dabei könnten gerade diese Daten dazu beitragen, die Langzeiteffekte für die entsprechenden Zielgrößen darzustellen. Eine Gruppe international anerkannter Wissenschaftler hat dazu ein Thesenpapier verfasst, das die internationalen Standards widerspiegelt und Hinweise zur Umsetzung liefert. „...*Für eine Bestandsaufnahme und realistische Bewertung der Patientenversorgung ist Versorgungsforschung als multidisziplinäres, anwendungsorientiertes Forschungsfeld unerlässlich. ...*“ weiter heißt es: „*Klinische kontrollierte randomisierte Studien und nicht interventionelle Studien müssen zusammengeführt werden.(...) Studien höchster Evidenzstufe sind anzustreben, dürfen aber als Erkenntnisquelle für versorgungsrelevante Entscheidungen nicht überschätzt werden.*“ (10 Hannoveraner Thesen, „Datenquellen und Methodik zur Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung des Arzneimiteleinsatzes aus Sicht der Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie“ am 5. Juni 2007 in Hannover).

Auch das DIMDI stellt auf seiner Webseite zu HTA-Methoden und -Prozessen unter dem Punkt statistische Übersichtsarbeiten fest: „*Da nicht alle zu beurteilenden Aspekte der gesundheitlichen Versorgung anhand von randomisierten kontrollierten Studien (...) untersucht werden können, müssen für systematische Reviews bei Bedarf auch andere Studientypen herangezogen werden.*“ (www.dimdi.de/static/de/hta/methoden/prozess/uebersicht.htm)

Daneben postuliert das Center for Review and Dissemination der Universität York: „*(...) However, when RCTs are not feasible, large differences in before-and-after studies may provide some indication of effect, e.g. when evaluating the impact of change in health policy.*“ (CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews, CRD Report 4 (2nd edition) March 2001; 2.5.5.2 Observational studies, Undertaking systematic reviews of research on effectiveness; www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/crd4_ph5.pdf)

Nach dem aktuellen Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklungen im Gesundheitswesen (SVR) setzt sich der Nutzen einer Therapie aus der absoluten Wirksamkeit und der Angemessenheit der Therapie zusammen. Die

Angemessenheit wird durch die Determinanten der relativen Wirksamkeit beschrieben. Die Nutzenbewertung des IQWiG muss demnach über die absolute Wirksamkeit hinausgehen und auch die relative Wirksamkeit prüfen. Explizit vom SVR genannt werden hier unter anderem die gesellschaftliche Akzeptanz (z.B. Legitimität, ethische und kulturelle Grundhaltungen), die Patientenpräferenzen sowie patientenbezogene Endpunkte. Ferner betont der SVR, dass der gesellschaftliche Nutzen im Vordergrund stehen sollte. Im Detail erklärt der SVR, dass die Angemessenheit kontextbezogen zu sehen ist. *„Hierbei soll explizit nicht auf die absolute Wirksamkeit des randomisierten Versuches abgehoben werden, sondern auf einen Konsensprozess von Ärzten (...), um andere Aspekte in die Beurteilung mit aufzunehmen, die durch Wirksamkeit und Effizienz alleine nicht berücksichtigt werden. Dabei wird ausdrücklich auf den durchschnittlichen Patienten Bezug genommen, nicht den Patienten (...), der die Einschlusskriterien für die klinische Studie erfüllt (...).“* (SVR-Gutachten, Abs. 578, S. 445 f).

Studiendauer:

Der systematische Ausschluss von Studien mit einer Laufzeit unter 24 Wochen steht im Widerspruch zu den Methoden anerkannter internationaler Institute. Nach den Kriterien der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMA (EMA CPMP Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, 2002; S. 6; Absatz 2.3.3.3) sind HbA_{1c}-Änderungen nach mind. 8 Wochen zu erfassen; 16 Wochen Studiendauer werden in der Erhaltungsphase als ausreichend für den Nachweis der Wirksamkeit angesehen. Bei bereits mit Insulin behandelten Patienten wird für den Nachweis einer HbA_{1c}-Verbesserung ein Zeitraum von 2-3 Monaten als ausreichend bewertet. In ihrem Reflection Paper setzt die EMA fest, dass für das Kriterium Lebensqualität eine Studiendauer von 15 Tagen bis zu 4 Wochen für die Bewertung einzelner Aspekte in der Verbesserung der Lebensqualität im Alltag ausreichend sind (Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products“ vom 27. Juli 2005).

Eine sachgerechte Festlegung der Studiendauer hat demnach unter Beachtung der jeweiligen Zielgrößen zu erfolgen.

Berichtsplan Seite 11 Punkt 3.6 Ein- Ausschlusskriterien

Sollten Volltext-Publikationen aus Sicht des IQWiG Qualitätsmängel aufweisen, muss es möglich sein, die benötigten Informationen z.B. in Form von Studienberichten bereit zu stellen.

Berichtsplan Seite 12 Punkt 4 Informationsbeschaffung

Um eine verbindliche und eindeutige Kommunikation sowie Bereitstellung der angeforderten Daten sicherzustellen, ist es notwendig, dass die Hersteller konsequent in den laufenden Prozess eingebunden werden. So sollten alle vom IQWiG an Dritte gerichteten Anfragen (z.B. an Autoren) in Kopie auch den primär vom IQWiG angesprochenen deutschen Niederlassungen zugehen.

Fazit:

Zusammenfassend fordern wir daher die Einstellung des gegenwärtigen Verfahrens A05-03 der Nutzenbewertung zu Insulindetemir. Wir sind gerne bereit, uns an einem „scoping workshop“ zur Definition der Inhalte und der Vorgehensweise einer Nutzenbewertung zu beteiligen.