



**Stellungnahme der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH zu Anlage 10 -
"Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch
das IQWiG"**

**hier: Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AMR in Bezug auf die
Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinanaloga bei der Behandlung
des Diabetes Typ 1**

1. Name/Anschrift des Herstellers

Novo Nordisk Pharma GmbH

Brucknerstraße 1

55127 Mainz

2. Stellungnahme + 3. Begründung

4. Literaturverzeichnis (Literaturverzeichnis entsprechend Begleitblatt_Literaturverzeichnis
in der Aussendung vom 24.07.2007; Literatur möglichst vollständig einreichen)

Das Literaturverzeichnis so wie die Originalliteratur liegt bei.

Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V im Rahmen der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) zur Umsetzung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35b Abs. 2 SGB V

Einleitung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das im Titel genannte Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittelrichtlinien (AMR) am 24. Juli 2007 eingeleitet. Konkret handelt es sich um eine Regelung im Anschluss an die Nutzenbewertung zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1 durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß dem Auftrag A05-02.¹ Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 30.3.2007 an den G-BA übermittelt und am 6.6.2007 auf der ‚homepage‘ des IQWiG veröffentlicht.²

Das Stellungnahmeverfahren besteht aus zwei Teilen: zum einen wird Gelegenheit gegeben, den Vorschlag zur Änderung der AMR selbst zu kommentieren, zum anderen wird die Nutzenbewertung durch das IQWiG – also der Abschlussbericht - zur Anhörung gestellt, weil mit dem GKV-WSG Änderungen des § 35b SGB V in Kraft getreten sind, die unmittelbaren Einfluss auf die Entscheidung des G-BA bei der Umsetzung der Empfehlungen des IQWiG haben. So wurde der Endbericht des IQWiG unter den alten gesetzlichen Kriterien erstellt, während der G-BA auf Basis des neuen Rechts entscheiden muss.

Im Unterschied zu der bisherigen Vorgehensweise des G-BA, bei der – entgegen den Vorgaben des Gesetzes (§ 92 SGB V) – nur eine Plausibilitätsprüfung der Nutzenbewertung des IQWiG durch den G-BA vorgenommen wurde, muss der G-BA in diesem Verfahren auch eine inhaltliche Bewertung der Nutzenbewertung des IQWiG zu dem Auftrag A05-02 vornehmen und dabei die eingehenden Stellungnahmen inhaltlich berücksichtigen, um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse vor dem Hintergrund der Neuregelung des § 35b SGB V abzubilden.

Dabei wird auch das Augenmerk darauf zu richten sein, auf welchen inhaltlichen Begründungen eine zu erwartende Entscheidung basiert. Leider werden die Entscheidungshintergründe für den vorliegenden Vorschlag nicht weiter ausgeführt, da die Tragenden Gründe nicht über eine Wiederholung des Richtlinientextes hinausgehen. Auch die inhaltliche Einschränkung im Anschreiben, dass *„insbesondere solche Gesichtspunkte wie z.B. neuere wissenschaftliche Erkenntnisse“* von den Stellungnehmenden vorzutragen seien, ist nicht mit den Änderungen in § 35b SGB V kompatibel. Hier geht es eher um die Vergleichbarkeit mit internationalen Standards und der Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz nach eben diesen Standards. Ein Antragsrecht der Hersteller auf Überprüfung der IQWiG-Bewertung bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse war auch vor der Änderung des § 35b Abs. 1 SGB V bereits in § 35b Abs. 2 SGB V vorgesehen.

Dem entsprechend wird sich unser Teil der Stellungnahme auf insgesamt 4 Punkte konzentrieren. Im gesundheitspolitischen Teil werden wir die Änderung der AMR diskutieren und deren rechtliche Grundlagen. Dabei werden wir weniger auf den konkret vorgeschlagenen Richtlinientext eingehen als vielmehr auf die formalen Mängel, die mit dem laufenden Verfahren verbunden sind. Dies betrifft zum einen den zeitlichen Ablauf, weil eine Änderung der AMR zur Anhörung gestellt wird, ehe die inhaltliche Bewertung der zur Disposition stehenden Arzneimittel überhaupt abgeschlossen worden ist. Zum anderen sind wir der Auffassung, dass die Änderung der Arzneimittelrichtlinie grundsätzlich eine inhaltlich und formal falsche Entscheidung darstellt. Deshalb verzichten wir auch darauf, den Richtlinientext im Einzelnen zu kommentieren.

Im methodisch-medizinischen Teil werden wir nachweisen, dass nach internationalen Standards die kurzwirksamen Insulinanaloga, insbesondere Insulinaspart, einen Zusatznutzen gegenüber kurzwirksamem Humaninsulin aufweisen, so dass der Entwurf der Entscheidung zur Änderung der AMR als auch die zugrunde liegende Analyse für eine abschließende Bewertung unzureichend sind. Wir werden zudem einen Überblick über die internationalen Standards bzw. die internationalen Bewertungen vornehmen, der zeigt, dass auf der Basis der verfügbaren Evidenz den kurzwirksamen Insulinanaloga allgemein ein Zusatznutzen zugeschrieben wird gegenüber Humaninsulin. Dies zeigt sich ebenso in der Stellungnahme der deutschen diabetologischen Fachgesellschaft.³ Selbst einer der externen Gutachter zum IQWiG Bericht kommt zu einer anderen Bewertung als der Bericht selbst und wurde offensichtlich nicht berücksichtigt.⁴

Wir werden des Weiteren auf die gesundheitsökonomischen Aspekte und die vorliegenden Erfahrungen zur Lebensqualität eingehen. In diesem Zusammenhang wird es auch notwendig sein, Studien einzubeziehen, die bislang aufgrund der Systematik des IQWiG nicht betrachtet werden konnten. Dabei handelt es sich z.B. um Studien, die sowohl Patienten mit Typ 1 als auch Typ 2 umfassen, da ja jetzt vom G-BA eine vollständige Bewertung der vorliegenden Indikationen erwartet werden muss.

Nicht zuletzt werden wir kurz auf die Kritikpunkte im IQWiG Bericht eingehen, die die Datenlieferungen durch Novo Nordisk betreffen, um die hier vielleicht existierenden Vorbehalte auszuräumen.

I. Gesundheitspolitische Stellungnahme

I.1. Berücksichtigung der medizinischen Erkenntnisse und des medizinischen Fortschritts, § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V

Das Vorgehen des G-BA bei der Konkretisierung der Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung nach § 2 Abs. 1 Satz 1 i.V.m. § 12 Abs. 1 SGB V im Rahmen der Arzneimittelrichtlinien gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 entspricht nicht den Erfordernissen des § 2 Abs. 1 SGB V. Dort ist ausgeführt: *„Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.“*

Aufgrund des zweigeteilten Stellungnahmeverfahrens des G-BA, bei dem neben dem Beschlussentwurf zur Änderung der AMR explizit auch die Inhalte der Nutzenbewertung durch das IQWiG zur Diskussion gestellt werden, kann nicht angenommen werden, dass der anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der gesetzlichen Neuerungen in § 35 b Abs. 1 SGB V bereits adäquat ermittelt worden ist. Daher können auch die Schlussfolgerungen in Form der Änderung der AMR nicht dem gesetzlich geforderten Standard entsprechen. Die Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts ist an keiner Stelle der Änderung der AMR bzw. der Tragenden Gründe erkennbar.

I.2. Überprüfung der IQWiG-Bewertung gem. § 35 b Abs. 2 SGB V

Das Bundesministerium für Gesundheit hat mit Schreiben vom 22.07.2007 auch ein anderes Vorgehen nahe gelegt, dem der G-BA indessen nicht gefolgt ist. Dabei beabsichtigte das BMG wie folgt vorzugehen:

„Soweit der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beabsichtigt, aufgrund der fünf Abschlussberichte, die das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor dem 1. April 2007 übermittelt hat, Beschlüsse nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zu treffen, wird er eine erneute schriftliche Anhörung durchführen, in der den betroffenen Firmen die Möglichkeit eröffnet wird, zu allen Stadien der Nutzenbewertung materielle sowie methodische Änderungen mit fachlicher

Begründung geltend zu machen, die sich aus den gesetzlichen Änderungen des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) ergeben, soweit diese im Abschlussbericht des IQWiG bisher nicht berücksichtigt sind."

Mit dieser Formulierung regt das BMG an, eine zusätzliche Anhörung des IQWiG Berichtes durch den G-BA im Vorfeld eines Stellungnahmeverfahrens für die betroffenen Firmen durchzuführen. Das Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AMR richtet sich hingegen an die zur Stellungnahme berechtigten Verbände. Sowohl bei dem Übergangsverfahren als auch bei dem Verfahren des G-BA fehlt die Einbindung des medizinischen Sachverständs und auch der betroffenen Patienten. Dies wäre insbesondere von Bedeutung, da es doch darum geht, den „*allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse*“ gemäß § 2 Abs. 1, § 92 Abs.1 SGB V abzubilden.

§ 35b Abs. 2 sieht hingegen noch ein anderes Vorgehen vor, welches die Beteiligung aller in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten ermöglicht: *„Die Bewertungen nach Absatz 1 werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 zugeleitet. Sie sind in geeigneten Abständen zu überprüfen und erforderlichenfalls anzupassen. Bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Bewertung auf Antrag der Hersteller zu überprüfen.“*

Gerade die inhaltlichen Änderungen der §§ 35b und 139a, die mit dem GKV-WSG in Kraft getreten sind, legen ‚einen geeigneten Abstand zur Überprüfung‘ fest. Diese Vorgehensweise bietet die Möglichkeit, dann auch auf Basis der überarbeiteten Methodik des IQWiG, die ja ebenfalls an die neuen gesetzlichen Kriterien adaptiert werden muss, die Anpassung des Berichtes vorzunehmen. Dabei liegt die Auftragsvergabe nach wie vor in der Hand des G-BA.

Anstelle der Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hätte der G-BA laut § 35b Abs. 2 eine Überprüfung des Abschlussberichtes des IQWiG einleiten müssen, zumal auch das BMG eine Überprüfung im Rahmen des Übergangsverfahrens für erforderlich ansieht. Dies hätte gleichzeitig auch die formale Einbindung des medizinischen Sachverständs ermöglicht. Die jetzige Vorgehensweise sehen wir als formal falsch an. Wir haben Zweifel, dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquat ermittelt werden kann, wenn die medizinischen Fachgesellschaften und die Betroffenen vom Stellungnahmeverfahren ausgeschlossen sind.

I.3. Mangelnde Begründung/Entscheidungsgrundlagen

Das Stellungnahmeverfahren entspricht nicht den rechtsstaatlichen und europarechtlichen Anforderungen. In den *„Tragende(n) Gründe(n) zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“* findet sich keine inhaltliche Begründung für den Beschlussentwurf und dessen Hintergründe wieder, so dass eine adäquate inhaltliche Auseinandersetzung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht möglich ist. Dies widerspricht zudem auch den Regelungen der EU-Transparenzrichtlinie, wonach Entscheidungen zum Ausschluss bestimmter Arzneimittel aus dem Krankenversicherungssystem gemäß Art. 7 Nr. 3 der EU-Transparenzrichtlinie eine auf objektiven und nachvollziehbaren Kriterien beruhende Begründung enthalten müssen. Dies muss bereits auch für Stellungnahmeverfahren gelten.⁵

Gleiches gilt auch für den zweiten Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens, nämlich die Überprüfung des Bewertungsvorhabens A05-02 als wissenschaftliche Grundlage des Beschlusses des G-BA vom 19. Juli 2007 anhand der neu gefassten Kriterien des § 35 b SGB V. Es ist nicht klar, aufgrund welcher Evidenz und welcher Studien der vorliegende Beschlussentwurf verabschiedet worden ist. Gerade bei der hier gewählten Vorgehensweise, dass der Bericht des IQWiG durch den G-BA zur Anhörung gestellt wird, wäre es notwendig gewesen, die Begründung im Hinblick auf die Berücksichtigung des IQWiG Berichtes zur Verfügung zu stellen, um den anhörungsberechtigten Verbänden die Gelegenheit zu geben, konkret auf die Argumente des G-BA einzugehen.

Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass der G-BA unter Missachtung rechtsstaatlicher Grundsätze selbst noch keine Konkretisierung der Methoden und Kriterien zur Arzneimittelbewertung gem. § 35 b SGB V in seiner Verfahrensordnung vorgenommen hat. Daher fehlt dem G-BA derzeit die Basis, die Nutzenbewertungen des IQWiG und die diesbezüglich eingeholten Stellungnahmen in der rechtsstaatlich und europarechtlich geforderten Form ordnungsgemäß zu Anhörung zu stellen, zu überprüfen und zu bescheiden.

Die bisherige Vorgehensweise, in Analogie zu § 20 der Verfahrensordnung des G-BA Nutzenbewertungen zu berücksichtigen, ist für die neuen Erfordernisse sicher nicht ausreichend. So wird beispielsweise im Methodenpapier des IQWiG Version 2.0 vom 19. Dezember 2006 auf Seite 59 bereits auf die Limitierungen von RCTs in Bezug auf ökonomische Aussagen hingewiesen: *„In Ergänzung zu randomisierten kontrollierten Studien sind deshalb Studiendesign notwendig, die die Übertragung der Ergebnisse auf die Versorgungsrealität sicherstellen.“*

Der Mangel des § 20 der Verfahrensordnung wird ja schon in Bezug auf die bislang umgesetzte Nutzenbewertung deutlich. Während das IQWiG ausschließlich Randomized Controlled Trials (RCT's) der Evidenzstufe 1 akzeptiert und als medizinischen Wissensstands definiert, sieht die Verfahrensordnung des G-BA in § 20 die Berücksichtigung aller Evidenzstufen vor. Dies führt aber nicht dazu, dass der G-BA seine eigene Verfahrensordnung auch umsetzt. So wird beispielsweise in den Tragenden Gründen zu den kurzwirksamen Insulinaloga Typ 2 Diabetes mellitus lediglich ausgeführt *„aus der Nutzenbewertung des IQWiG ergibt sich ...“* (S. 4), ohne dass weiter darauf eingegangen wird, dass das IQWiG ja nur einen kleinen Ausschnitt der verfügbaren Evidenz (7 aus 1017 Studien - ohne die Einschätzung der Ärzte und Patienten) betrachtet.

Die für die Durchführung und Bewertung einer Kosten-Nutzenanalyse notwendigen Kriterien müssen folglich eindeutig in der Verfahrensordnung des G-BA implementiert werden und auch einer Überprüfung offen stehen.

I.4. Ermessensausübung durch den G-BA

Der Leistungsausschluss verstößt zudem gegen das Übermaßgebot und stellt daher eine rechtswidrige Ausübung des dem G-BA in § 92 Abs. 1 eingeräumten Ermessens dar. Dies hängt insbesondere damit zusammen, dass der G-BA die Wirkung seiner Maßnahmen berücksichtigen muss. Mit dem Verordnungs-ausschluss im Rahmen der Arzneimittelrichtlinien wird prinzipiell ein Weg gewählt, der es dem Arzt verbietet diese Arzneimittel zu Lasten der GKV weiterhin zu verschreiben. Der Patient müsste diese Arzneimittel ggf. vollständig selbst bezahlen. Den Herstellern wird durch den Beschluss der Marktzugang verwehrt. Es gibt andere Instrumente im Sozialgesetzbuch, die sowohl die Entscheidungsfreiheit bei den Ärzten und Patienten belassen, die Zuzahlungsoptionen eröffnen oder sogar Preisverhandlungen vorsehen. Alle diese Möglichkeiten stellen einen geringeren Markteingriff dar. Sie wären vor allem nicht mit der Notwendigkeit verbunden, die Therapie der betroffenen – gut eingestellten - Patienten ohne zwingenden Grund auf Humaninsulin umzustellen. Zumal es keinerlei empirische Erfahrung bei der Umstellung dieser Patienten gibt. Die Evidenzlage ist hier äußerst schlecht.

Neben der hier vorgeschlagenen Änderung der Anlage 10 der AMR hat der G-BA z.B. auch die Bildung eines Festbetrages gemäß § 35 SGB V zu erwägen. Gemäß § 35 Abs. 1b hat der G-BA hier über die therapeutische Verbesserung von innovativen Arzneimitteln zu entscheiden. Diese liegt vor, *„wenn das Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.“* Bei den kurzwirksamen Insulinaloga sind diese Voraussetzungen unzweifelhaft gegeben, wie z.B. die Entscheidungsvorlage des G-BA zur Änderung der AMR ausführt: *„Dies gilt nicht für Patienten, bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit kurzwirksamen*

Insulinanaloga nachweislich gelingt." Sowohl unsere nachfolgende medizinische Stellungnahme als auch die international vorliegenden Bewertungen und Erkenntnisse kommen zu dem gleichen Ergebnis, erkennen aber auch darüber hinaus weitere Vorteile an. Die hier beschriebene Patientengruppe kann auch nicht als Summe von Einzelfällen dargestellt werden, wie noch in den Tragenden Gründen zu der Richtlinienentscheidung der kurzwirksamen Insulinanaloga Diabetes mellitus Typ 2 ausgeführt. Die betroffenen Unternehmen haben in ihren Stellungnahmen zu dieser vorhergehenden Entscheidung bereits gegen diese Vorgehensweise argumentiert und auch u.a. aufgrund dieser Fehlinterpretation des § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V Klage gegen den Beschluss des G-BA zu Typ 2 Diabetes mellitus bei den zuständigen Sozialgerichten eingereicht.

Auch das Bundesministerium für Gesundheit hat bei der Beanstandung der Änderung der AMR zu Clopidogrel vom 5. März 2007 exakt in dieser Richtung argumentiert: *„Ist eine Verordnung für bestimmte Krankheitsbilder oder Patientengruppen regelmäßig zweckmäßig bzw. wirtschaftlich, ist dies durch eine entsprechende Regelung in der Richtlinie selbst zu berücksichtigen, sodass der Anspruch von Versicherten auf zweckmäßige und wirtschaftliche Behandlung gewährleistet wird. Dieser Mangel in den Richtlinien kann auch nicht geheilt werden durch Verweis auf die Möglichkeit des Arztes, ausnahmsweise von den Regelungen der Richtlinie abzuweichen (§ 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V), da diese Vorschrift auf nicht verallgemeinerungsfähige Einzelfälle abstellt, die einer generell-abstrakten Regelung in den Richtlinien nicht zugänglich sind.“*

In der Konsequenz bedeutet dies, dass bei den kurzwirksamen Insulinanaloga eine therapeutische Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1b SGB V vorliegt, so dass die Etablierung einer Festbetragsgruppe nicht möglich ist. Eine therapeutische Verbesserung ist aber mit einem höheren Nutzen für die Patienten gleichzusetzen, so dass der G-BA bei den kurzwirksamen Insulinanaloga einen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin sieht. Damit ist festzustellen, dass die kurzwirksamen Insulinanaloga nicht festbetragsfähig sind.

Für den speziellen Fall, dass ein Arzneimittel gegenüber der Standardtherapie einen Zusatznutzen aufweist, existieren seit dem 1. April 2007 durch die Neuerungen des GKV-WSG jedoch Regelungen, die eine andere Vorgehensweise und ein anderes Verfahren erfordern als der G-BA mit der Änderung der AMR vorliegend gewählt hat. § 31 Abs. 2a SGB V bestimmt für Arzneimittel, die nicht in eine Festbetragsgruppe einzubeziehen sind, die Durchführung einer Kosten-Nutzenanalyse zur Bestimmung eines Erstattungshöchstpreises. Da die Voraussetzungen des § 31 Abs. 2a SGB V vorliegen, hätte der G-BA im Rahmen seiner Entscheidungsfindung, dem Gebot der praktischen Konkordanz folgend, die Beauftragung des IQWiG für eine Kosten-Nutzen-Analyse zum Zwecke der Festsetzung eines Höchsterstattungsbetrages beschließen müssen. Darüber hinaus könnte die Auftragsvergabe auch durch die in § 139b Abs. 1 SGB V genannten Institutionen beantragt werden. Dies gilt für die Spitzenverbände der Krankenkassen ebenso wie für das BMG, die Patientenorganisationen oder die für die Belange der Patientinnen und Patienten Beauftragte der Bundesregierung. Diese Institutionen könnten nach wie vor einen Auftrag zur Kosten-Nutzenanalyse initiieren.

I.5. Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Selbst wenn der G-BA beschließt, eine Verordnungseinschränkung bzw. -ausschluss im Rahmen der Arzneimittelrichtlinien vorzunehmen, steht er im Falle der Zuerkennung eines therapeutischen Zusatznutzens in der Verpflichtung, diesen im Rahmen der Bewertung der Wirtschaftlichkeit gem. § 92 Abs. 1 SGB V nach den Grundsätzen des § 35b Abs. 1 SGB V auf der Grundlage einer Kosten-Nutzenanalyse zu bestimmen. § 35 b SGB V definiert nämlich nunmehr die Instrumentarien für die Wirtschaftlichkeitsbewertung nach § 92 Abs. 1 SGB V.

Dies ergibt sich insbesondere auch aus der Gesetzesbegründung zu § 35b SGB V nach dem GKV-WSG: *„Durch die gesetzliche Neuregelung wird darüber hinaus die Möglichkeit eröffnet, den medizinischen Nutzen für Arzneimittel wirtschaftlich zu bewerten. Damit*

wird eine Lücke im bisherigen Recht geschlossen. Denn bisher kann nur festgestellt werden, ob ein Arzneimittel einen therapie- bzw. patientenrelevanten Zusatznutzen hat. Dies beinhaltet jedoch keine Aussage darüber, welche Mehrkosten durch diesen Zusatznutzen begründbar sind." Nach dem Willen des Gesetzgebers obliegt demnach die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit einer Therapie auf der Basis einer Kosten-Nutzenbewertung dem G-BA selbst. Dieser Forderung wird der G-BA mit dem vorliegenden Beschlussentwurf jedoch nicht gerecht, denn dort heißt es "Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich." Damit delegiert der G-BA die Ausgestaltung der Wirtschaftlichkeit an die Krankenkassen, anstatt eine adäquate wirtschaftliche Bewertung des anerkannten Zusatznutzens auf der Grundlage einer Kosten-Nutzen-Analyse vorzunehmen.

Als Ergebnis bleibt festzuhalten, dass der G-BA rein formal eine Kosten-Nutzenanalyse anstelle einer Nutzenanalyse durchführen muss, wenn seine Entscheidung nicht zur Bildung eines Festbetrages führt, weil ein patientenrelevanter Zusatznutzen vorliegt und eine Wirtschaftlichkeitsbetrachtung vorgenommen wird.

I.6. Sachgerechtigkeit der Entscheidung

Darüber hinaus bleibt eine Reihe von Fragen offen, die zwingend bei der Beschlussfassung hätten berücksichtigt werden müssen:

- Der Beschluss zu den kurzwirksamen Insulinanaloga Typ 1 Diabetes mellitus entspricht nicht dem eigentlichen Auftrag des G-BA an das IQWiG. Der ursprüngliche Auftrag vom 18.1.2005 umfasst das Therapiegebiet Diabetes mellitus Typ 1, während hier über nur einen Unterauftrag bezogen auf ein Arzneimittel zur Behandlung dieses Erkrankungsbildes entschieden wird. Der Auftrag des G-BA an das IQWiG ist bezogen auf die Ausgangsfragestellung insofern nicht abgeschlossen. Erkenntnisse, die sich möglicherweise aus den weiteren Fragestellungen und Unterpunkten ergeben, konnten somit in diese Entscheidung gar nicht einfließen.
- Es zeigt im Übrigen die offensichtlich fehlende medizinische Kompetenz des G-BA, wenn im Auftrag vom 18.1.2005 unter 1.1.d) die Frage gestellt wird: „Gibt es Belege dafür, dass die Behandlung mit schnell wirkenden Insulinanaloga im Vergleich zu nicht medikamentösen Interventionen zu einer klinisch relevanten Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte führt?“ Typ 1 Diabetes Patienten sind lebensgefährlich bedroht, wenn Sie „nicht medikamentös“ behandelt werden. Allein die Fragestellung ist absurd.
- Nicht nur, dass die weiteren Unteraufträge zu Typ 1 Diabetes auf der Basis der neuen gesetzlichen Kriterien untersucht werden müssen, auch durch die Aufgliederung des ursprünglichen Auftrages in Einzelaufträge geht Evidenz verloren. So ist die Dosierung der kurzwirksamen Insuline nicht unabhängig von der Dosierung der langwirksamen Insuline oder -analoga.⁶ Eine Anpassung der Therapie ist durch die unterschiedlichen Wirkprofile der Insulinanaloga sogar im Interesse der Patienten zwingend erforderlich. Studien, die sich beispielsweise auf die kurzwirksamen Insulinanaloga konzentrieren, die aber eine Dosisanpassung bei den langwirksamen vorgesehen haben, wurden bislang vom IQWiG aus methodischen Gründen ausgeschlossen. Sie müssen aber natürlich bei der Entscheidung des G-BA in die Bewertung eingeschlossen werden. Zudem existieren Studien, die die moderne Insulintherapie mit Insulinanaloga der Therapie mit Humaninsulin gegenüberstellen. Auch diese Studien werden durch die Methodik des IQWiG ausgeschlossen, müssen vom G-BA laut Auftrag aber dennoch untersucht und in die Entscheidung einbezogen werden. Anderenfalls kann der paradoxe Fall auftreten, dass beispielsweise die Patienten, die von einer Therapie mit modernen Insulinen eindeutig gegenüber Humaninsulin profitieren, keine Erstattung mehr erhalten, weil die Methodik und Vorgehensweise des IQWiG diesen Fall nicht berücksichtigt hat, obwohl der Auftrag des G-BA noch eine Gesamtbetrachtung des

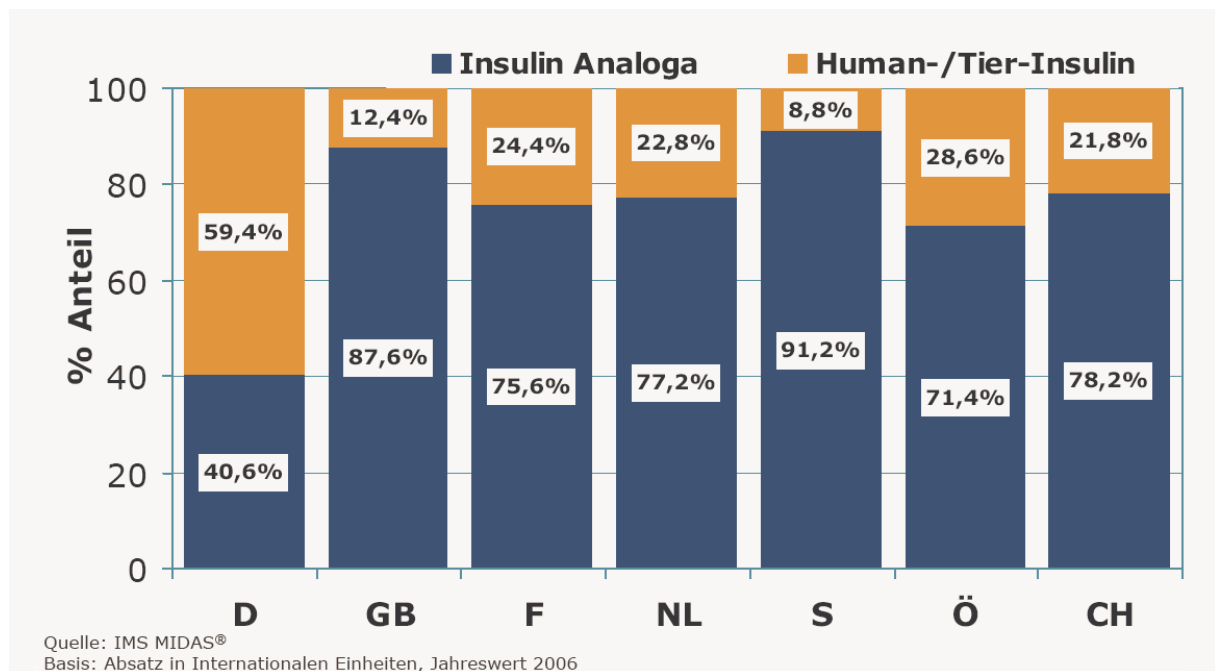
Therapiegebietes vorsah. Dies steht im Übrigen im Einklang mit der Formulierung im Gesetzestext, wonach „die Bewertung durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen“ zu erfolgen hat, § 35 b Abs. 1 S. 3 SGB V.

- Die tragenden Gründe des G-BA hätten zudem eine Erklärung dafür bieten müssen, warum der Beschluss für die Indikation Typ 2 Diabetes mellitus nicht mit dem Beschluss für Typ 1 Diabetes mellitus zusammengeführt worden ist. Der Hintergrund dieser Forderung besteht darin, dass eine Vielzahl von Studien existiert, deren Studienpopulation sowohl Typ 1 als auch Typ 2 Patienten umfasst. Diese Studien wurden bislang vom IQWiG ebenfalls ausgeschlossen. Auch hier kann die paradoxe Situation auftreten, dass mit den kurzwirksamen Insulinanaloga – als Substanz - ein signifikanter Zusatznutzen für die behandelten Patienten verbunden ist, der aber aufgrund der bisherigen Vorgehensweise des IQWiG nicht in die Bewertung eingeflossen ist. Bei der Gesamtbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga durch den G-BA müssen diese Informationen und die damit vorhandene zusätzliche Evidenz natürlich berücksichtigt werden.
- Da der Gesamtauftrag des G-BA nicht abgeschlossen ist, muss auch das formale Verfahren an die Anforderungen des GKV-WVG insbesondere hinsichtlich der Transparenz und der Beteiligungsrechte gemäß § 35b Abs. 1 SGB V gegenüber dem IQWiG angepasst werden. Dies trifft auf die Teilbewertung bzw. die definierten Unteraufträge zu, die den Kriterien z.B. zur Anhörung der Berichtspläne nicht genügen. Die tatsächliche Abweichung von dem gesetzlichen Verfahren muss durch G-BA mindestens kommentiert und begründet werden.
- Die Frage der Wirtschaftlichkeit bezieht sich ebenfalls auf die Arzneimittel und nicht auf einzelnen Indikationen von Arzneimitteln. So muss der G-BA zu einer umfassenden Begründung gelangen, die die verschiedenen gesetzlichen Regelungsalternativen prüft, gegeneinander abwägt und bewertet. Es ist nicht ersichtlich, aus welchem Grund eine Änderung der Arzneimittelrichtlinien das angemessene Regelungsinstrument im Verhältnis zu den Alternativen darstellen sollte. Dabei sei ausdrücklich erwähnt, dass der heutige Preis aufgrund der Nutzenrelation aus unserer Sicht einen angemessenen Preis darstellt.
- Falls der G-BA seinen Beschluss – wie in der Vergangenheit bspw. bei Typ 2 Diabetes – nur auf der Grundlage einer Plausibilitätsprüfung des IQWiG Berichtes vorgenommen hat, wäre allein aus diesem Grund die Entscheidung anzuzweifeln, da der G-BA sich nicht nur auf eine Plausibilitätsprüfung beschränken darf. Dies verstößt gegen die gesetzlichen Anforderungen in § 139 Abs. 4 und § 92 Abs. 1 SGB V sowie gegen das Demokratieprinzip.

I.7. Fazit zum gesundheitspolitischen Teil

Das Verfahren ist insgesamt ungeeignet, den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu ermitteln, eine wirtschaftliche Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga vorzunehmen und entspricht auch nicht den internationalen Standards zur Kosten-/Nutzen- oder Nutzenbewertung. Eine Abwägung der verschiedenen Regelungsoptionen im Interesse der Patienten und Marktteilnehmer findet nicht statt. Dies ist umso bedauerlicher als die kurzwirksamen Insulinanaloga von internationalen Institutionen und Fachgesellschaften deutlich positiver bewertet werden. Diese Akzeptanz spiegelt sich auch in der therapeutischen Anwendung wider, die sich beispielsweise anhand der viel höheren Marktdurchdringung von kurzwirksamen Insulinanaloga in vielen europäischen Staaten zeigt.

Graphik: Marktanteile der kurzwirksamen Insulinanaloga in ausgewählten Märkten 2006



Im internationalen Vergleich ist für Deutschland bereits heute eine Unterversorgung mit kurzwirksamen Insulinanaloga festzustellen.

¹ IQWiG Auftrag A05-02 vom 22.2.2005: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

² IQWiG-Berichte - Jahr 2007: Nr.22; Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1, Abschlussbericht, Stand 30.3.2007; www.iqwig.de

³ Danne, Thomas; Stellungnahme der Deutsche Diabetes Gesellschaft vom 26.7.2007, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

⁴ Kerner, Wolfgang; Gutachten zum Vorbericht des IQWiG „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Karlsberg, 2007, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

⁵ Sickmüller, Barbara, Lietz, Christine, Aktuelles aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Pharm.Ind. 69, Nr. 6, 2007, S.653

⁶ Holleman, F., Gale E.A.M.; Nice Insulins, pity about the evidence, Diabetologia, Springer 2007

II. Medizinische Stellungnahme

Der dem Änderungsentwurf zur AMR des GBA maßgeblich zugrunde liegende Abschlußbericht des IQWiG ist eine unzureichende Entscheidungsgrundlage:

- Der Zusatznutzen von Insulinaspart gegenüber Humaninsulin ist auf der Basis evidenzbasierter Medizin (EBM) nachweisbar
- Der IQWiG Abschlußbericht weist erhebliche methodische Mängel auf
- Der IQWiG Abschlußbericht weist erhebliche fachliche Mängel auf
- Der IQWiG Abschlußbericht bewegt sich außerhalb internationaler Standards
- Der IQWiG Abschlußbericht mangelt es an der gebotenen Objektivität

Die Schlussfolgerung des IQWiG - ein Zusatznutzen von schnell und kurz wirksamen Insulinanaloga gegenüber kurz wirksamem Humaninsulin sei nicht belegt - kann nur über die vom IQWiG selbst gewählte Ausblendung relevanter Studiendaten und durch die unzureichende Berücksichtigung der Perspektive klinisch tätiger Diabetologen sowie der Betroffenen bzw. der Eltern von Kindern mit Typ 1 Diabetes getroffen werden.

Auf der Basis evidenzbasierter Medizin sind die Schlüsse des IQWiG nicht haltbar. Die in den „Tragenden Gründen“ zum GBA-Beschluss auf Seite angeführte allgemeine Behauptung „Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen.“ ist damit hinfällig.

Die Methodik des IQWiG ist vor dem Hintergrund internationaler Standards inakzeptabel. Sie wird dem einzelnen Patientenschicksal bei einer unheilbaren, und über Jahrzehnte andauernden, chronischen Erkrankung die oft erst im späteren Krankheitsverlauf von einschneidenden Komplikationen gekennzeichnet ist, nicht ausreichend gerecht.

Die vorgesehene Änderung der AMR zwingt Ärzte, die Therapie eines Großteils ihrer Patienten wider besseres Wissen umzustellen. Grundsätzlich verlangt jede Therapieänderung zusätzliche Ressourcen und verursacht damit weitere Kosten. Ferner birgt eine Therapieumstellung – insbesondere wenn sie sich nicht an den individuellen Bedürfnissen Stoffwechselsituation des Patienten orientiert – das Risiko einer Stoffwechselverschlechterung und ein Gefährdungspotential in Bezug auf Hypoglykämien. Dies trifft in erster Linie auch die Eltern von Kindern mit Typ 1 Diabetes, die die Insulintherapie unter schwierigsten Alltagsbedingungen durchführen müssen.

Besonders erschwerend kommt hinzu, dass eine schlechtere Stoffwechselsituation mitunter Auswirkungen nach sich ziehen kann, die erst viele Jahre später zum Tragen kommen. Es gibt Hinweise, dass bei Menschen mit Typ 1 Diabetes eine frühzeitig verbesserte Stoffwechseleinstellung mit einem auf Jahre hinaus verminderten Risiko an mikrovaskulären Folgeschäden assoziiert ist. Dies scheint durch eine gute Stoffwechseleinstellung zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr korrigierbar.¹ Folgeschäden sind wegen der massiven Auswirkungen auf die Lebenssituation der Patienten und der extremen Steigerung der Therapiekosten gemäß den Leitlinien unbedingt zu verzögern bzw. zu vermeiden.^{18,19,20}

Der Zusatznutzen von Insulinaspart gegenüber Humaninsulin bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 ist auf der Basis evidenzbasierter Medizin nachweisbar.

Die Stellungnahme der Firma Novo Nordisk fokussiert sich in den folgenden Ausführungen nahe liegend auf Insulinaspart. Ein Großteil der hier zusammengestellten Aussagen ist jedoch allgemein für schnell und kurz wirksame Insulinanaloga gültig bzw. findet entsprechende Bestätigung in der Studienlage der Mitbewerber.

Das schnell und kurz wirksame Insulinanalogon Insulinaspart und kurz wirksames Humaninsulin werden bei Menschen mit Typ 1 Diabetes in der Regel als Mahlzeiteninsulin bzw. als Korrekturinsulin für erhöhte Blutzuckerwerte im Rahmen von intensivierten Insulintherapieformen eingesetzt.

Durch die im Vergleich zur natürlichen Regulation bei Menschen ohne Diabetes unnatürlich langsame Aufnahme und die dosisabhängig relativ lange Wirkdauer subkutan injizierten Humaninsulins entstehen oft therapeutische Probleme wie zu hoch ansteigende Blutzuckerwerte nach dem Essen (postprandial) einerseits und Unterzuckerungen zu späteren Zeiten andererseits.

Seit den 80er Jahren wurde von klinisch tätigen Experten daher die abstrakte Forderung an die Industrie herangetragen, Insuline zu entwickeln, die in ihrer Wirkkinetik der Insulinausschüttung beim Gesunden eher entsprechen als herkömmliche Humaninsuline. Seit Mitte der 90er Jahre ist es gelungen, diesen Anforderungen gezielt mit schnell und kurz wirksamen Insulinanaloga nachzukommen.

Evidenzbasierte Medizin (Evidence based medicine, EBM) gibt den aktuellen Standard für den qualitativen Vergleich verschiedener Substanzklassen wie den herkömmlichen kurz wirksamen Humaninsulinen und den modernen schnell und kurz wirksamen Insulinanaloga vor. EBM berücksichtigt zur Beurteilung gleichermaßen das beste verfügbare Wissen, die Erfahrung der Therapeuten und die Patientenpräferenz.²

Studienbasiertes Wissen

Nach Evidenzklasse 1b (randomisierte, kontrollierte Studie) sind eine Reihe positiver Eigenschaften von Insulinaspart im Vergleich mit Humaninsulin belegt. Die genannten Studien sind in national und international renommierten Fachzeitschriften publiziert und unterliegen einem so genannten Peer-Review-Prozess.

- *Günstigere Wirkkinetik*

Bei Kinder bzw. Jugendlichen³ und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes weist Insulinaspart gegenüber Humaninsulin u.a. einen schnelleren Wirkeintritt, einen höheren Wirkspiegel und eine kürzere Wirkdauer auf.^{4,5,6,7,39}

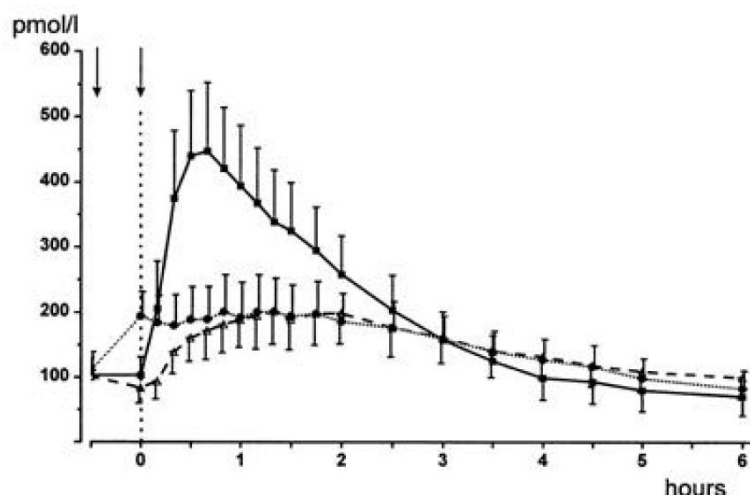


Figure 2—Mean postprandial serum insulin profiles in 22 subjects with type 1 diabetes after injection of insulin aspart (■—), human insulin immediately before the meal (Δ—), or human insulin 30 min before the meal (●· ·). The two arrows indicate subcutaneous injection times, and the vertical dotted line indicates the time of meal.

Abbildung zur Wirkkinetik von Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin bei unterschiedlichen Injektionszeitpunkten aus der Arbeit von Lindholm et al.⁷

Daraus leitet sich ab, dass Insulinaspart im Gegensatz zu Humaninsulin in der Regel direkt vor einer Mahlzeit³⁹ und bei Bedarf sogar auch noch nach Beginn der Mahlzeit^{8,23,24,38,39} gespritzt werden kann. Die Wirkkinetik von Humaninsulin^{43,44,45,46} führt dagegen in der Regel dazu, dass ein so genannter Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden muss^{6,7}, um einen übermäßigen Anstieg der Blutzuckerwerte nach dem Essen (postprandial) zu vermeiden.

Durch die längere Wirkdauer von Humaninsulin im Vergleich zu Insulinaspart ergibt sich hier zusätzlich ein potentiell erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen, dem in der Praxis u. a. oft mit der eigentlich unerwünschten Einnahme von kalorienreichen Zwischenmahlzeiten begegnet werden muss, was sich dann häufig auch in einer Gewichtszunahme unter Humaninsulin bemerkbar macht.⁹

- *Niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte*

Postprandiale Blutzuckerwerte leisten einen entscheidenden Beitrag zum HbA_{1c}-Wert als Langzeitparameter der Stoffwechselkontrolle. Die Leitlinien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 geben daher nicht nur Zielwerte für den so genannten Nüchternblutzucker sondern auch die Blutzuckerwerte nach dem Essen an.^{18,20}

Insulinaspart zeigt gegenüber Humaninsulin eine signifikant verbesserte Kontrolle der postprandialen Blutzuckerwerte, wenn das Insulin zeitgleich gespritzt wird^{6,8,16} und sogar, wenn Humaninsulin bereits ein halbe Stunde zuvor verabreicht wird.^{4,7,10,13,14,47} Signifikant niedrigere mittlere postprandiale Blutzuckerwerte unter Insulinaspart ließen sich auch bei Schwangeren mit Typ 1 Diabetes¹¹ sowie bei Kindern bzw. Jugendlichen³ gegenüber Humaninsulin nachweisen.

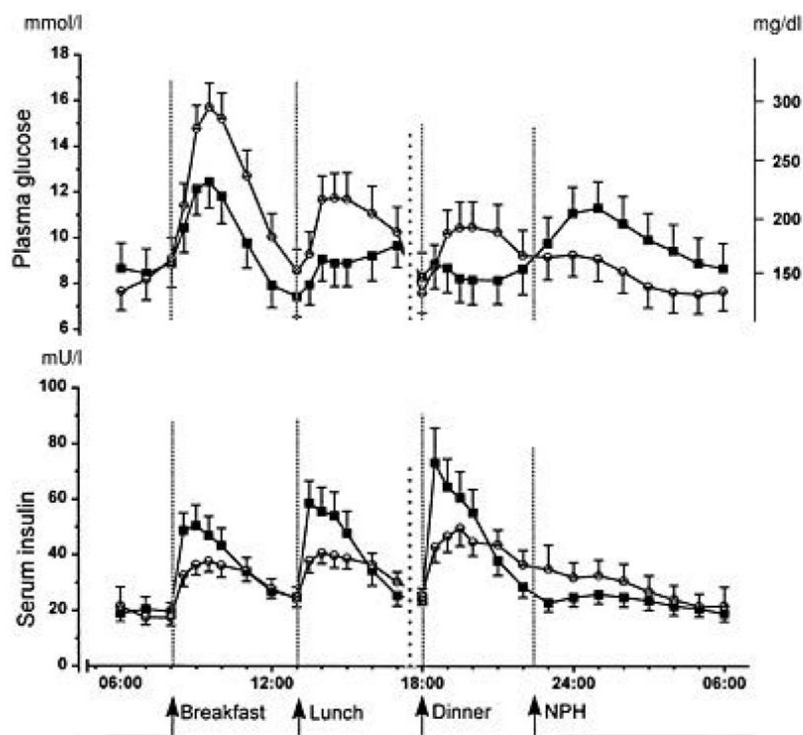


Figure 2—Serum insulin and plasma glucose profiles in type 1 diabetic patients using insulin aspart (■) or unmodified human insulin (○) before main meals. Sampling began at 1800 for each profile. Data are means \pm 2 SEM during a 24-h period.

Abbildung zur verbesserten postprandialen Blutzuckersenkung (oben) und zur günstigeren Wirkkinetik (unten) von Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin aus der Arbeit von Home et al.⁶

- *Niedrigere HbA_{1c}-Werte*

Erhöhte HbA_{1c}-Werte sind mit einem erhöhten Risiko für Folgeschäden bei Menschen mit Typ 1 Diabetes verbunden.¹²

In verschiedenen Studien^{13,14, 47} mit einer Beobachtungszeit von bis zu 3 Jahren¹⁵ konnte bei Menschen mit Typ 1 Diabetes gezeigt werden, dass unter Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin signifikant niedrigere HbA_{1c}-Werte erreicht werden können.

- *Weniger Unterzuckerungen (Hypoglykämien)*

Unterzuckerungen stellen in Bezug auf die Therapiesicherheit eine besondere Herausforderung bei Menschen mit Typ 1 Diabetes dar. Gängig ist die Unterteilung von Unterzuckerungen in leichte Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien, bei denen zur Behandlung Fremdhilfe erforderlich ist. Für Insulinaspart konnte gezeigt werden, dass gegenüber Humaninsulin signifikant weniger leichte Hypoglykämien¹⁶ sowie schwere Hypoglykämien⁶ auftreten. Eine besondere Stellung in Bezug auf das Risiko und die Patientenwahrnehmung nehmen die während der Schlafenszeit auftretenden nächtlichen schweren Hypoglykämien ein. Auch für die nächtlichen schweren Hypoglykämien konnte ein signifikant geringes Auftreten unter Insulinaspart gegenüber Humaninsulin gezeigt werden.^{16,47}

Auch in der Pumpentherapie treten unter Insulinaspart im Vergleich mit Humaninsulin signifikant weniger Hypoglykämien (bestätigte nächtliche sowie alle berichteten)¹⁷ bei Menschen mit Typ 1 Diabetes auf.

- *Verbesserte Lebensqualität bzw. Therapiezufriedenheit.*

Der Erhalt bzw. die Wiederherstellung einer guten Lebensqualität ist ein wichtiges Ziel in den Empfehlungen der relevanten Leitlinien für Typ 1 Diabetes.^{18,19,20}

Einen entscheidenden Beitrag dazu kann die einfachere Integration der Therapie in den Alltag z.B. durch flexiblere Einsatzmöglichkeiten rund um die Insulininjektion zur Mahlzeit (s.o.) leisten. Ein erleichterter praktischer Umgang mit dem Insulin könnte die Akzeptanz erhöhen und einen Schlüsselfaktor für den Grad der Therapietreue über viele Jahre darstellen.

Für Insulinaspart konnte gezeigt werden, dass gegenüber Humaninsulin nach 24 Wochen⁴⁷ bzw. 64 Wochen²¹ eine signifikant verbesserte Therapiezufriedenheit bei Menschen mit Typ 1 Diabetes besteht. In Bezug auf den Unterpunkt Flexibilität der Therapie wird diese Aussage durch die Arbeit von Tamas et al.¹³ gestützt. Bezogen auf die Wahrnehmung von Einschränkungen durch Diätvorschriften ergab sich für Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität.²²

Außerhalb des Vergleichs mit Humaninsulin sind für Insulinaspart weitere für Menschen mit Typ 1 Diabetes wichtige praxisrelevante Punkte belegt:

Insulinaspart kann bei Kindern ab 2 Jahren sowie in Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.³⁹ Bei Kindern und Jugendlichen^{23,24} sowie bei Schwangeren mit Typ

1 Diabetes und deren Neugeborenen^{11,25} hat sich die Therapie mit Insulinaspart als sicher und effektiv erwiesen.

Bezüglich der Hilfsstoffe unterscheidet sich Insulinaspart³⁹ von Humaninsulin⁴³ u.a. durch die Verwendung eines Phosphatpuffers. Dadurch wird Insulinaspart auch den erhöhten Stabilitätsanforderungen einer Insulinpumpentherapie (CSII) gerecht. Ferner zeigt sich in der CSII eine signifikante Überlegenheit von Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin in Bezug auf das potentielle Auftreten von Kristallisationen.²⁶ Die Anwendung als Pumpeninsulin ist zugelassen³⁹ und bei Erwachsenen²⁷ und Kindern^{28,29} mit Typ 1 Diabetes nachweislich sicher und effektiv.¹⁷

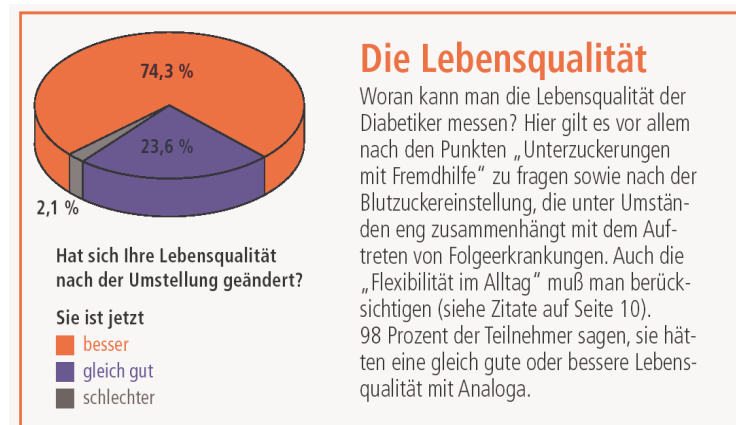
Klinische Erfahrung der Therapeuten

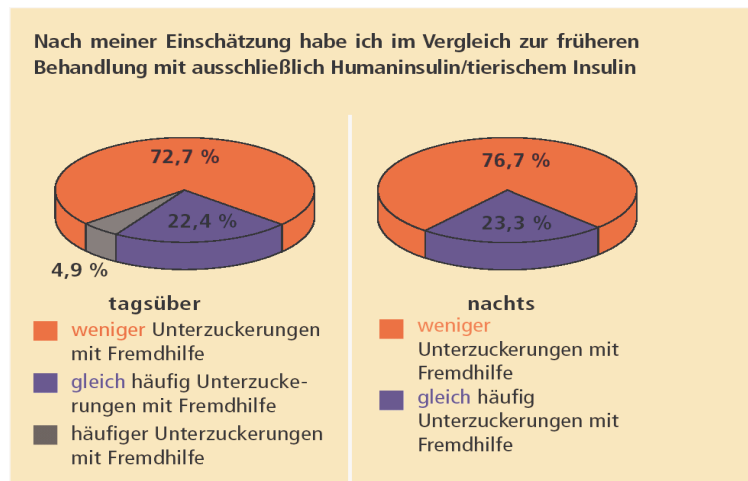
Die Erfahrung der Therapeuten spricht sich mit großer Mehrheit für den Einsatz von schnell und kurz wirksamen Insulinanaloga bei Menschen mit Typ 1 Diabetes aus. Exemplarisch sei an dieser Stelle auf die Stellungnahmen der Fachgesellschaften³⁰ wie dem Pharmakotherapieausschuß des Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie e.V. (AGPD), der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APE) oder dem Bund Deutscher Diabetologen BDD sowie insbesondere auf das Gutachten des DDG-Präsidenten zum Vorbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ des IQWiG verwiesen.

Patientenpräferenz

Die klare Patientenpräferenz für den Einsatz moderner schnell und kurz wirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin zeigt sich nicht nur an den vielen kritischen Stellungnahmen Betroffener bzw. deren Eltern³¹ sowie des Deutschen Diabetiker Bundes (DDB)³⁰ zum „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ des IQWiG.

Eine unabhängige Umfrage der Patientenzeitung Diabetes-Journal erbrachte 2005 ein eindeutig positives Votum der Betroffenen für den Einsatz der schnell und kurz wirksamen Insulinanaloga.





Abbildungen aus dem Diabetes Journal 7/2005 zur Lebensqualität und zum subjektivem Empfinden der Patienten bezüglich der Therapiesicherheit nach Umstellung von Humaninsulin auf Insulinanaloge.

Vor allem in Hinblick auf die Eltern von Kindern mit Typ 1 Diabetes ist die Präferenz von Insulinaspart über Humaninsulin auch in randomisierten, klinischen Studien belegt.^{23,24}

FAZIT

Nach den Gesichtspunkten evidenzbasierter Medizin ist die Schlussfolgerung im Abschlußbericht des IQWiG - ein Zusatznutzen von schnell und kurz wirksamen Insulinanaloge gegenüber kurz wirksamem Humaninsulin bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mellitus sei nicht belegt - nicht nachvollziehbar. Es ist offensichtlich, dass der IQWiG Abschlußbericht wichtige patientenrelevante Parameter nicht oder nur unzureichend berücksichtigt.

Auf der Basis des IQWiG Abschlußberichts getroffenen Beschlüssen fehlt die evidenzbasierte Grundlage. Eine Neubewertung der schnell und kurz wirksamen Analoga in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 gemäß den internationalen Standards ist unabdingbar.

Der dem Änderungsentwurf zur AMR des GBA maßgeblich zugrunde liegende Abschlußbericht des IQWiG weist erhebliche methodische Mängel auf.

Zu den Zielgrößen (4.1.3)

In den Hintergründen auf Seite 1 des IQWiG Abschlußberichts wird explizit auf die niedrigeren postprandialen Blutzuckerwerte aufgrund der speziellen Eigenschaften schnell und kurz wirksamer Insulinanaloga hingewiesen. Zudem verdichten sich zunehmend die Hinweise, dass erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte einen unabhängigen Risikofaktor für Folgeschäden des Diabetes mellitus darstellen.

Offensichtlich besteht aber ein Bruch zwischen der Ratio und den angewandten Methoden des IQWiG: In den Zielgrößen (4.1.3) fehlt dieser entscheidende Parameter gänzlich. Dies ist besonders unverständlich, da postprandiale Blutzuckerwerte aufgrund ihrer Relevanz in zahlreichen Studien im Vergleich mit Humaninsulin gut untersucht wurden. Postprandiale Blutzuckerwerte sind in der Praxis leicht diagnostizierbar; therapeutische Konsequenzen zur Optimierung der Stoffwechseleinstellung können direkt aus dem Ergebnis abgeleitet werden.

Zu den Studientypen (4.1.4)

Die Beschränkung der Datenbasis auf randomisierte, klinische Studien (RCTs) allein ist nicht geeignet, um eine umfassende und praktisch relevante Beurteilung des Nutzens von Insulinanaloga gegenüber von Humaninsulin sicher zu stellen. RCTs reflektieren u. a. aufgrund der Arzt- und Patientenselektion, bewusster Studienteilnahme, forcierter Stoffwechseleinstellung und erhöhter Compliance nicht die Bedingungen der patientenrelevanten Routinebehandlung.

Dieses Vorgehen befindet sich in direktem Widerspruch zu den anerkannten Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin (EBM) nach Sackett.² Dabei steht die beste verfügbare Evidenz aus Studien aller Evidenzklassen auf einer Stufe mit der Erfahrung des Arztes und den Präferenzen des Patienten.

Die Methodik des IQWiG ist aber offensichtlich weder darauf angelegt noch geeignet, eine objektive Bewertung anhand der verfügbaren Evidenz vorzunehmen sondern - im Gegenteil - die Evidenzbasis durch eine Reduktion der relevanten Studien von 1293 auf 9 mittels selbst gewählter Beschränkungen so klein wie möglich zu halten.

Die klinische Expertise von Diabetologen bzw. deren Fachgesellschaften und die Perspektive der Patienten bzw. der Eltern diabetischer Kinder, die den Typ 1 Diabetes ein Leben lang eigenverantwortlich ständig in den unterschiedlichsten Situationen kontrollieren müssen, bleibt außen vor.

Zu den sonstigen Studiencharakteristika (4.1.5) sowie den Ein-/Ausschlusskriterien (4.1.6)

Im Gegensatz zu den allgemeinen Ausführungen des IQWiG zeichnet die EMEA³² ein sehr differenziertes Bild über die notwendige Studiendauer abhängig des zu untersuchenden Parameters und der Studienphase. Gerade bei den vom IQWiG angeforderten Unterlagen über Zulassungsstudien der Phase 2 und 3 handelt es sich in der Regel um Arbeiten explorativen Charakters, die nach den Leitlinien der EMEA eine Studiendauer bis zu 3 Monaten aufweisen sollten. Confirmatorische Studien zur Therapiesicherheit sollten nicht kürzer als 3 Monate sein.³² Die vom IQWiG selbst auferlegte Beschränkung auf Studien über 24 Wochen Dauer wird demnach - entgegen der Angaben auf Seite 10 des Abschlußberichts - nicht von den Anforderungen der zuständigen Zulassungsbehörden gestützt.

Insbesondere das im Abschlußbericht des IQWiG (Abschnitt 5.2.1) negativ angemerkte Fehlen von Studien mit Kindern und Jugendlichen liegt u. a. darin begründet, dass in dieser Patientengruppe aus ethischen Gründen Studien so kurz wie nötig gehalten werden. Dies gilt insbesondere für eine Bestätigung von bei Erwachsenen erhobenen Daten zu Effektivität und Sicherheit. Daher wird i. d. R. bei diesen Studien die vom IQWiG unverständlicherweise geforderte Mindestdauer von 24 Wochen nicht erreicht.

Ebenso sind Studien zum Vergleich von Therapiekonzepten wie der Insulinpumpentherapie (CSII) oft kürzer ausgelegt, da es nicht um die grundsätzliche Evaluation einer neuen Substanz geht.

FAZIT

Die selbst gewählte Methodik des IQWiG führt dazu, dass wesentliche zur Verfügung stehende Evidenz nicht in die Bewertung einbezogen wird. Schlüsselp Parameter, die den Unterschied zwischen kurz wirksamem Humaninsulin und schneller und kürzer wirksamen Insulinanaloga deutlich herausstellen, werden vom IQWiG ignoriert. Daher sind Schlussfolgerungen aus dem IQWiG Abschlußbericht nicht verwertbar. Eine an internationale Standards angepasste grundlegende Überarbeitung der Methodik mit einer nachfolgenden Neubewertung der Fragestellung unter Einbeziehung aller verfügbaren Evidenz ist erforderlich.

Der dem Änderungsentwurf zur AMR des GBA maßgeblich zugrunde liegende Abschlußbericht des IQWiG weist erhebliche fachliche Mängel auf.

Verblindung von Studien

In Abschnitt 5.2.2 des IQWiG-Abschlußberichts wird die fehlende Verblindung bei den in die Beurteilung eingeschlossenen Studien als „schwerwiegender Qualitätsmangel“ kritisiert. Grundsätzlich kann eine Verblindung zur Reduktion von unerwünschten Einflussfaktoren in einer Studie beitragen.

Die Forderung nach regelhaft verblindeten Insulintherapiestudien offenbart jedoch ein fehlendes Bewusstsein des IQWiG für das, was Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unter ethischen Gesichtspunkten im Rahmen von kontrollierten Studien zugemutet werden kann.

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Kinetiken von Humaninsulin und schnell und kurz wirksamen Insulinanaloga würde eine Vergleichsstudie theoretisch erfordern, dass sich die teilnehmenden Kinder oder Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes sowohl ca. 30 Minuten vor dem Essen als auch direkt vor der Mahlzeit Placebo bzw. das jeweilige Insulin injizieren müssten.

Gerade bei vom IQWiG geforderten Langzeitstudien würde die über Monate durchzuführende doppelte Anzahl von Injektion vor jeder Mahlzeit eine unzumutbare Belastung für die Studienteilnehmer darstellen. Jede Injektion birgt eine Gewebsverletzung, die Schmerzen, Fettgewebsreaktionen oder Blutungen hervorrufen kann. Auch die Injektion eines Placebos birgt Risiken wie lokale Unverträglichkeitsreaktionen und Allergien.

Zum anderen stellt sich gerade bei Menschen mit Typ 1 Diabetes die Notwendigkeit bei Über- und Unterzuckerungen sofort adäquat zu reagieren, um erneute derartige Ereignisse möglichst zu verhindern. Geeignete Reaktionsmöglichkeiten sind je nach Ursache für die Entgleisung u.a. eine Dosisanpassung des kurz wirksamen Insulins, eine Dosisanpassung des Verzögerungsinsulins, eine Veränderung des Spritz-Ess-Abstandes und Zwischenmahlzeiten. Ist aber das Insulin sowie der Spritzzeitpunkt und damit die mögliche Ursache der Entgleisung nicht bekannt, kann nicht gezielt reagiert werden: damit besteht die Gefahr weiterer Blutzuckerentgleisungen.

Die IQWiG-Forderung nach einer generellen Verblindung von Langzeitstudien mit Insulin ist daher unpraktikabel bzw. aufgrund des Ausmaßes der Mehrbelastung sowie möglicher Risiken kaum mit den Anforderungen von Ethikkommissionen an Studien bei Kindern und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes überein zu bringen. Auch die EMA sieht den Einsatz von Placeboinjektionen in der Monotherapie als ethisch nicht gerechtfertigt.³²

Die IQWiG-Einschätzung eines „schwerwiegenden Qualitätsmangels“ ist daher nicht sachgerecht, die Forderung von Verblindung ist patientenfern und mangels praktischer Durchführbarkeit als unsinnig anzusehen.

Anpassung des Basisinsulins

Im Abschlußbericht des IQWiG wird an mehreren Stellen der Eindruck hervorgerufen, dass eine Anpassung des Basisinsulins nach Umstellung des Mahlzeiteninsulins von Humaninsulin auf ein schnell und kurz wirksames Insulinanalogon einen Qualitätsmangel für die Beurteilung der Studienergebnisse darstellen würde.

Dabei zeigt gerade diese notwendige Anpassung des Basisinsulins, dass es sich bei Humaninsulin und schnell und kurz wirksamen Analogon um zwei verschiedene Substanzgruppen mit deutlich unterschiedlichen Wirkeigenschaften handelt. Die

Konzeption der intensivierten Insulintherapie (ICT) bei Typ 1 Diabetes fusst in Anlehnung an die Verhältnisse bei Menschen ohne Diabetes auf der Trennung des Mahlzeiteninsulinbedarfs vom Basisinsulinbedarf. Wird zur Abdeckung der Mahlzeiten jedoch ein Humaninsulin verwendet so bedingt die Wirkkinetik mit dosisabhängigen Wirkdauer um 7-8 Stunden auch noch eine erhebliche Insulinwirkung zu Tageszeiten, an denen nur ein Basisinsulinbedarf und kein Mahlzeiteninsulinbedarf besteht. Es kommt so zur „Überlappung“ der Insulinwirkungen. Dies macht die Therapiesteuerung schwieriger, häufig ist eine geringere Dosierung des Basisinsulins nötig, um Unterzuckerungen zu vermeiden.

Wird nun das Humaninsulin zur Mahlzeit durch ein der Physiologie von der Kinetik her besser angepasstes schnell und kurz wirksames Insulinanalogon ersetzt, können die Zeiten, an denen sich Insulinwirkungen überlappen reduziert werden. Dies bedingt dann unter Umständen aber, dass gleichzeitig die Dosis des Basisinsulins angepasst werden muss. Nur so kann der Patient zur Erreichung der prä- und postprandialen Therapieziele eine optimale Versorgung des Mahlzeiteninsulinbedarfs und des Basisinsulinbedarfs sicherstellen.

Diese Wechselbeziehung der Insuline in einem individuellen Therapieschema nicht zu erkennen, macht erneut die patientenferne Sichtweise des IQWiG deutlich. Die erfolgte isolierte Betrachtung der Einzelsubstanzen schafft Ergebnisse von untergeordneter Relevanz für die Routinebehandlung von Menschen mit Typ 1 Diabetes im Alltag.

Hier zeigen sich auch die Grenzen der wissenschaftlichen Untersuchungen: Prospektive interventionelle Studien, die über einen geforderten längeren Zeitraum isoliert das Ausmaß der Bedeutung des postprandialen Blutzuckers bei konstantem Nüchternblutzucker unter Ausschluss anderer relevanter Einflussgrößen wie Basisinsulin untersuchen, sind unter praxisrelevanten Bedingungen weder sinnvoll durchführbar noch aus ethischen Gründen vertretbar.

Rolle des Spritz-Ess-Abstandes

Die Ausführungen im Abschlußbericht des IQWiG stellen nicht die in diabetologischen Fachkreisen vorherrschende Meinung dar. Es gehört zum Lehrbuchwissen^{33,34,35,36,37}, dass bei Therapie mit Humaninsulin ein SEA empfohlen wird. Bei Insulinaspart dagegen kann eine Injektion direkt zur Mahlzeit oder sogar postprandial erfolgen.^{23,24,38,39}

Die breite Akzeptanz der regelhaften Notwendigkeit eines SEA bei Humaninsulin zeigt sich auch dadurch, dass in allen untersuchten internationalen Studien für Humaninsulin ein SEA vorgegeben wurde (5.2.1). Dies lässt sich pathophysiologisch leicht nachvollziehbar aus dem deutlich unterschiedlichen Wirkprofil von Insulinaspart und Humaninsulin mit dem verzögerten Wirkbeginn bei gleichzeitig schwächerem Anstieg des Wirkspiegels ableiten.^{4,6,40,41,39,43}

Die im Vorbericht zum SEA zitierten Studien liefern keine ausreichende Evidenz, einen SEA generell abzulehnen. Überraschenderweise bedient sich das IQWiG hier einseitig zu seinen Gunsten gehäuft der Argumentation mit Arbeiten, die die eigenen Einschlusskriterien bei weitem verfehlen würden. Beispielhaft sei die 6-wöchige Studie von Scheen et al.⁴² zitiert, die aufgrund der geringen Patientenzahl von 15 weitaus nicht die notwendige statistische Power hat, um einen hinreichenden Unterschied bezüglich des mittleren postprandialen Blutzuckers herauszuarbeiten. Aber im Gegenteil - bereits hier zeichnet sich eine deutliche Tendenz zugunsten des Insulinanalogons gegenüber Humaninsulin ab, die Signifikanz wird knapp verfehlt.

Entgegen der einseitigen Darstellung in der Diskussion des IQWiG-Berichts geben auch die Fachinformationen der Humaninsuline einen Hinweis, dass ein SEA anzuraten ist.^{43,44,45} Lediglich in einer Fachinformation⁴⁶ erfolgt eine Zusammenfassung von kurz und lang wirksamen Humaninsulinen, die nicht explizit auf die Mahlzeiten eingeht. Der

Sicherheitshinweis in der Fachinformation von Actrapid® nach der Injektion auch mit dem Essen zu beginnen zielt auf die Vermeidung von Unterzuckerungen bei Auslassen einer Mahlzeit. Diese Passage ist natürlich nicht dazu geeignet, auf den SEA zur adäquaten postprandialen Blutzuckerkontrolle zu schließen wie auf Seite 125 des IQWiG-Abschlußberichts geschehen.

Ein expliziter allgemeingültiger Therapiehinweis ist nicht zu verankern: Der SEA ist nicht statisch sondern muss, wenn er sinnvoll eingesetzt werden soll, je nach Insulinwirkung, Mahlzeitenzusammensetzung, Ausgangsblutzuckerwert etc. neu und für jeden Patienten individuell gewählt werden, um eine optimale Blutzuckerregulation zu erzielen. In der Praxis hat sich im Normalfall ein SEA von etwa 30 Minuten bei Humaninsulin bewährt.

Natürlich können Patienten im Alltag nicht unter allen Umständen einen SEA einhalten. Dies kann aber nicht als Argument dafür herhalten, dass der SEA bei Humaninsulin nicht regelhaft zu einer leitliniengerechten, zielorientierten Diabetestherapie unter Einbeziehung der postprandialen Blutzuckerwerte einzusetzen ist.^{18,19,20} Im Gegenteil: kann unter Humaninsulin ein Spritz-Ess-Abstand im Alltag absehbar regelhaft nicht eingehalten werden, so wäre es angesichts einer verfügbaren Alternative unethisch, zu erwartende übermäßige postprandiale Blutzuckeranstiege gemäß den Vorstellungen des IQWiG therapeutisch zu ignorieren anstatt ein schnell und kurz wirksames Analogon zu verwenden.

Irritierend wirkt die Darstellung des IQWiG z.B. in Abschnitt 6.5 des Abschlußberichts, dass die verbesserte Lebensqualität nicht auf das Insulin sondern auf die Vorgabe eines SEAs zurückzuführen sei, als ob dies willkürlich geschehen würde. Die einseitige Vorgabe eines SEA bei Humaninsulin zur Erreichung der postprandialen Blutzuckerzielwerte ist wie oben ausgeführt leitliniengerecht, gemäß der Anwendung laut Fachinformation, international akzeptiert und leitet sich direkt aus den unterschiedlichen Wirkkinetiken von Humaninsulin und schnell und kurz wirksamen Analoga ab.

FAZIT

In der Diskussion des IQWiG-Abschlußberichts kommt an mehreren Stellen eine sehr theoretische und statische Konzeption von Insulintherapie zu Tage. Dies wird einer individuellen Therapie des Typ 1 Diabetes nicht gerecht. Die praxisfernen Betrachtungen von Spritz-Ess-Abstand und den normalen Wechselbeziehungen von Mahlzeiten- und Basisinsulin waren bereits Gegenstand kritischer Kommentare der Fachgesellschaften und der Insulinhersteller zum IQWiG-Vorbericht. Überraschenderweise wurde diese Expertise im IQWiG-Abschlußbericht ignoriert. Das IQWiG disqualifiziert sich damit als diabetologisch ausreichend fachkundiger Gutachter. Eine Überarbeitung der entsprechenden Abschnitte unter Einbeziehung der Fachverbände bzw. vorwiegend klinisch tätiger Diabetologen ist dringend zu fordern.

Der dem Änderungsentwurf zur AMR des GBA maßgeblich zugrunde liegende Abschlußbericht des IQWiG mangelt es an der gebotenen Objektivität.

Irreführende Darstellung der zur Verfügung gestellten Daten

Mehrfach wird im Abschlußbericht des IQWiG deutlich hervorgehoben, dass Novo Nordisk Daten nicht oder nur unvollständig an das IQWiG weitergegeben hat. Dazu ist folgendes zu bemerken:

Das IQWiG forderte im April 2005 die Zulassungsdossiers sowie tabellarische Unterlagen zu den mit Insulinaspart nach der Zulassung durchgeführten Studien an. Novo Nordisk Pharma GmbH stellte sämtliche Unterlagen zur Bewertung im Sinne des gesetzlichen Auftrags des IQWiG vollständig und fristgerecht zur Verfügung.

Es war jedoch nicht möglich, sich mit dem IQWiG auf eine adäquate Vertraulichkeitsvereinbarung zu einigen, die tatsächlich sicherstellt, dass die notwendigen Vertraulichkeiten gewahrt bleiben. Die Verwendung vertraulicher Unterlagen zur Beurteilung einer Substanz stellt bei anderen Institutionen wie den Zulassungsbehörden eine Selbstverständlichkeit dar. Die Aussage in Abschnitt 5.1.4.1 des Abschlußberichts, dass die übermittelten Informationen im Bericht nicht berücksichtigt werden können, ist daher nicht nachvollziehbar. Die vom IQWiG beabsichtigte Publikation vertraulicher Daten ist zur Erfüllung der gesetzlichen Aufgaben nicht notwendig.

Die Beurteilung des IQWiG stützt sich nach eigenen Angaben primär auf die Auswertung von Vollpublikationen zu den relevanten Studien. In wissenschaftlichen Publikationen können im Regelfall nicht sämtliche Daten präsentiert werden, daher erfolgt eine Schwerpunktsetzung in den ca. 5-10seitigen Aufsätzen. Stimmt der Publikationsumfang nun durch eine von der Fragestellung des IQWiG abweichenden Zielsetzung nicht mit dem Informationsbedarf des IQWiG überein, erfolgte offensichtlich eine Abwertung der Studien ohne einen Klärungsversuch seitens des IQWiG.

Novo Nordisk Pharma GmbH erhielt keine einzige Anfrage zur Klärung eines spezifischen Sachverhalts im Vorbericht oder Abschlußbericht seitens des IQWiG. Das IQWiG Statement von Seite 24 des Abschlußberichts *„Von der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Aspart) wurden trotz mehrfacher Anfrage keine relevanten, nicht vertraulichen Informationen zur Verfügung gestellt.“* ist sachlich falsch.

Aus eigenem Antrieb übermittelte Novo Nordisk aufgrund der offenen Punkte im Vorbericht dann die nicht-vertraulichen Studienberichte zu den Studien ANA/DCD/035 und ANA/DCD/036 an das IQWiG. Studienberichte stellen die offizielle ausführliche Zusammenfassung der wichtigen Ergebnisse einer Studie dar und haben im Regelfall einen Umfang von über 100 Seiten. Es ist nicht ersichtlich, aus welchem Grund darüber hinaus noch weitere Daten bis auf einzelne Patientenebene für die Erfüllung des gesetzlichen Auftrags des IQWiG notwendig sein sollten. Dennoch erfolgte im Abschlußbericht mehrfach der Hinweis auf nicht vollständig übermittelte Daten ohne dass diese Daten zuvor angefragt wurden und ohne dass diese Kritik durch eine spezifische Fragestellung begründet wurde.

Beispielhaft für eine Reihe irreführender Darstellungen des IQWiG, die offensichtlich darauf ausgelegt sind, ein schlechtes Licht auf die Hersteller der zu untersuchenden Insuline zu werfen, sei eine Passage auf Seite 30 des Abschlussberichts zitiert:

Die in der Stellungnahme von Novo Nordisk genannte Studie ANA-1474 wurde im Vorbericht nicht identifiziert, da diese zum Zeitpunkt der Recherche in den Studienregistern dort noch nicht aufgeführt war. Laut Stellungnahme der Firma Novo Nordisk liegt zu dieser Studie ein Kongressabstract, aber keine

Vollpublikation vor. In dem Kongressband des EASD-Kongresses 2006 wurden 2 Abstracts identifiziert [53,54], die inhaltlich auf die Kurzbeschreibung der Studie im Studienregister zutreffen. Da laut Stellungnahme von Novo Nordisk zu dieser Studie bislang keine Vollpublikation vorliegt, erfolgte keine diesbezügliche Anfrage bei den Autoren der Abstracts. Der Studienbericht wurde von der Firma Novo Nordisk nicht übermittelt. Auf Grund fehlender vollständiger Publikation der Studie wurde diese nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

In Wahrheit erfuhr das IQWiG von der Studie ANA-1474 bei Schwangeren mit Typ 1 Diabetes (deren mittlerweile teilweise vollpublizierte Ergebnisse u.a. dazu führten, dass die Europäische Kommission die Formulierung zuließ: „Insulinaspart kann in der Schwangerschaft angewendet werden.“) bereits im Mai 2005 aus der angeforderten Auflistung aktuell laufender Studien mit Insulinaspart - und nicht wie angegeben erst in der Stellungnahme von Novo Nordisk zum Vorbericht des IQWiG. Unseriöserweise fehlt in der obigen Darstellung ferner der Hinweis, dass seitens des IQWiG weder eine Anfrage mit einer spezifischen Fragestellung noch eine pauschale Bitte um Zusendung einer Studienzusammenfassung an Novo Nordisk in Deutschland gerichtet wurde.

Der direkte Kontakt mit Novo Nordisk selbst zur Beantwortung einfachster Fragen wurde im Vorfeld seitens des IQWiG vermieden. Anliegen des IQWiG wurden nur über den Vorbericht bzw. Abschlußbericht offenkundig. Dies unterstreicht den Eindruck, dass es dem IQWiG in seinem Bericht nicht primär darum geht, sich die verfügbare Evidenz für seine Beurteilung im Sinne der Patienten bzw. Eltern von Kindern mit Diabetes mellitus zu Nutze zu machen und offene Fragen tatsächlich zu beantworten.

Fehlende Berücksichtigung von Anmerkungen aus den Stellungnahmen der Hersteller und Fachgesellschaften

Entsprechend der Stellungnahme von Novo Nordisk zum Vorbericht des IQWiG wären aufgrund der beiden Studienberichte zahlreiche Abschnitte des Berichts grundlegend durch das IQWiG zu überarbeiten gewesen. Dies ist jedoch genau so wenig erfolgt, wie eine ausreichende Berücksichtigung der entsprechenden fundierten Stellungnahmen aus den Fachgesellschaften oder des Gutachtens des DDG-Präsidenten.

Exemplarisch sei hier nur noch einmal die Kritik aus der Novo Nordisk Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht angeführt, in dem eine relevante Publikation von Home et al. von der weiteren Beurteilung ausgeschlossen wurde, da angeblich keine Randomisierung erfolgte:

Die in der Publikation beschriebene Studie stellt eine Extension zu der im Vorbericht untersuchten 6-monatigen Studie ANA/DCD/035 dar. Die Patienten wurden für ANA/DCD/035 randomisiert, wie den Vollpublikationen^{15,47} zu entnehmen ist. Für die 30-monatige Verlängerung erfolgte selbstverständlich keine erneute Randomisierung, da das Ziel der Extensions-Studie die Evaluation der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Insulinaspart bei Typ 1 Diabetes war. Dabei zeigte sich unter Bezugnahme auf die Zielgrößen des Vorberichts (4.1.3) nach 30 Monaten unter Insulinaspart eine signifikante Verbesserung der Stoffwechseleinstellung gegenüber Humaninsulin gemessen am HbA_{1c}, ohne gleichzeitige Zunahme schwerer Hypoglykämien.

Irreführende Darstellung der Therapiesicherheit der Insulinanaloga

Die Ausführungen in Einleitung und Diskussion des Abschlußberichts über eine angeblich unklare Lage bezüglich des mitogenen Schadenpotentials von Insulinanaloga sind nicht durch wissenschaftliche Belege gedeckt.

Seitdem die Weiterentwicklung aller Insulinanaloga mit einem präklinisch potentiell höheren mitogenen Risiko als Humaninsulin verantwortungsbewusst eingestellt worden sind, liegt für alle derzeit in Deutschland im Markt erhältlichen Insulinanaloga eine

ausreichende Evidenz über ein gleichwertiges, wenn nicht sogar wie im Fall von Insulinaspart geringeres⁴⁸ mitogenes Potential im Vergleich zu Humaninsulin vor.

Da diese Ergebnisse aufgrund der bereits im Vorbericht zitierten Originalarbeiten offensichtlich bekannt sind, muss von einer bewussten einseitigen und irreführenden Darstellung im Vorbericht ausgegangen werden, die wir als unseriös ansehen.

Zuständig für die Beurteilung von potenziell schädlichen Wirkungen von Arzneimitteln sind die Zulassungsbehörden. Aus den auch im Vorbericht zitierten Aussagen der europäischen Zulassungsbehörde EMEA geht jedoch eindeutig hervor, dass „keine Hinweise auf signifikante oder relevante Unterschiede des tumorigenen Potenzials zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin bestehen“. Dies sollte daher auch vom IQWiG so berücksichtigt werden.

Auch die nach den gesetzlichen Bestimmungen durchgeführte Überwachung der klinischen Anwendung zugelassener Arzneimittel gibt keinen Anhalt für ein erhöhtes mitogenes Potential der Insulinanaloga.

Fazit

Anhand der vorliegenden Darstellungen wird also seitens des IQWiG mehrfach versucht, irreführend den Eindruck zu erwecken, dass Novo Nordisk nicht ausreichend in Zusammenhang mit der Bewertung der schnell und kurz wirksamen Analoga kooperiere. Dies ist unwahr und nicht vereinbar, mit den Maßstäben, die an eine objektiv gutachterliche Stelle zu richten sind.

Novo Nordisk ist gerne bereit, auf gezielte Anfrage einer fachlich kompetenten Stelle die Daten zur Verfügung zu stellen, die zur Beantwortung spezifischer offener Fragestellungen erforderlich sind. Die Vertraulichkeit und das Recht zur ersten Publikation durch den Eigentümer bislang noch nicht veröffentlichter Daten muss aber entsprechend gewährleistet bleiben.

Die externe Fachkompetenz der Fachgesellschaften ist angemessen zu berücksichtigen.

Die Darstellung der Therapiesicherheit der schnell und kurz wirksamen Analoga ist den Ausführungen der zuständigen Zulassungsbehörden anzugleichen.

¹ DCCT/EDIC-Group. Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. JAMA. 2002;287:2563-2569

² Sackett DL et al. Münchener Medizinische Wochenschrift 1997; 139: 644-645

³ Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. European Journal of Pediatrics 2000; 159:483-488

⁴ Kang S, Creagh FM, Peters JR, Brange J, Velund A, Owens DR. Comparison of Subcutaneous Soluble Human Insulin and Insulin Analogues (AspB9, GluB27, AspB10, AspB28) on Meal-Related Plasma Glucose Excursions in Type I Diabetic subjects. Diabetes Care 1991; 14: 571-577

⁵ Wiefels K, Hübinger A, Dannehl K, Gries FA. Insulinkinetic and -Dynamic in Diabetic Patients Under Insulin Pump Therapy After Injections of Human Insulin or the Insulin Analogue (B28Asp). Horm Metab Res 1995;27:421-424

⁶ Home P, Lindholm A, Hylleberg B, Round P, UK Insulin Aspart Study Group. Improved Glycemic Control With Insulin Aspart. A multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 1998; 21 (11): 1904-1909

⁷ Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22 (5): 801-805

-
- ⁸ Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ, Pieber TR; Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 371-375
- ⁹ Rönnemaa T, Viikari J. Reducing Snacks when Switching from Conventional Soluble to Lispro Insulin Treatment: Effects on Glycaemic Control and Hypoglycaemia. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 601-607
- ¹⁰ DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD. Tri-continental insulin aspart study group . A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 312-318.
- ¹¹ Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A on behalf of the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal Glycaemic Control and Hypoglycaemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007;30:771-776
- ¹² The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 2643-2653
- ¹³ Tamas G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001; 54 (2): 105-114
- ¹⁴ Raskin P, Riis A, Guthrie RA, Jovanovic L, Leiter L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (5): 583-588
- ¹⁵ Home PD, Hallgren P, Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, Friberg HH. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 71 (2): 131-139
- ¹⁶ Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbuttel BH, Kolendorf K, Friberg HH, Windfeld K, Lindholm A. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004; 21 (7): 769-775
- ¹⁷ Bode B, Raskin P, Weinstein R, Davidson J, Bell D, Henry R, McGill J, Huang WC; Nadeau D, Reinhardt RR. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion - A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (3): 439-444
- ¹⁸ Dreyer M, Berger M, Kiess W, Lüdecke HJ, Redaelli M, Schatz H, Waldhäusl W. Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Hrsg. Scherbaum WA, Landgraf R. *Diabetes und Stoffwechsel, Band 12, Suppl. 2, Kirchheim, Mainz, 05/2003, Aktualisierung 05/2007*
- ¹⁹ Dreyer M. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Hrsg. Scherbaum WA. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1 Suppl 2: S203-204, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York
- ²⁰ European Diabetes Policy Group 1998: A desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16(3):253-266
- ²¹ DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD. Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2003; 20(4):312-318
- ²² Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2003;20:626-634
- ²³ Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensen LH. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2359-2364
- ²⁴ Danne T, Odendahl R, Schimmel U, Naeke A, Moeller J, Rastam J, Deiss D. Postprandial insulin aspart is preferred to preprandial human insulin by parents of preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl.1): A665
- ²⁵ Hod M, Visser GHA, Damm P, Kaaja R, Dunne F, Demidova I, Pade-Hansen AS, Koenen C, Mersebach H. Sicherheit in der Schwangerschaft und perinatale Komplikationen: Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Insulinaspart mit Humaninsulin bei 322 Schwangeren mit Typ 1 Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2007;2:128
- ²⁶ Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (1): 69-72

-
- ²⁷ DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A Randomized Trial of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Intensive Injection Therapy in Type 1 Diabetes for Patients With Long-Standing Poor Glycemic Control. *Diabetes Care* 2002; 25: 2074–2080
- ²⁸ Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, Haymond MW. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2005; 7 (6): 876-884
- ²⁹ Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics*. 2006; 117 (6): 2132-2137
- ³⁰ IQWiG Bericht „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ Dokumentation der Stellungnahmen. Separater Anhang zum Abschlussbericht. http://www.iqwig.de/download/A0502_Abschlussbericht_Dokumentation_der_Stellungnahmen_Separater_Anhang.pdf
- ³¹ IQWiG Abschlußbericht Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1.
- ³² EMEA: Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, 2002, 3.3.3 „Methodology of clinical studies“
- ³³ Hien P, Böhm B. *Diabetes Handbuch*, 4. Auflage 2005. Springer Verlag. Seiten 143, 182
- ³⁴ Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 5. Auflage 2003. Thieme Verlag, Stuttgart. Seite 261
- ³⁵ Berger M (Hrsg.) *Diabetes mellitus*, 2. Auflage 2000, Urban & Fischer Verlag, München-Jena. Seite 306
- ³⁶ Schmeisl GW. *Schulungsbuch für Diabetiker*, 4. Auflage 2002. Urban & Fischer Verlag, München-Jena. Seite 92
- ³⁷ Hürter P, Danne T. *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. 6. Auflage 2005, Springer Medizin Verlag Heidelberg. Seite 336
- ³⁸ Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clinical Therapeutics* 2004; 26 (9): 1492-1497
- ³⁹ Fachinformation NovoRapid®, Stand Juli 2006
- ⁴⁰ Heinemann L, Heise T, Jorgensen LN, Starke AAR. Action profile of the rapid acting insulin analogue: human insulin B28Asp. *Diabetic Medicine* 1993; 10: 535-539
- ⁴¹ Heinemann L, Kapitza C, Starke AAR, Heise T. Time-action Profile of the Insulin Analogue B28Asp. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 683-684
- ⁴² Scheen AJ; Letiexhe MR; Lefebvre 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 & Metabolism (Paris)* 1999; 25: 157-162
- ⁴³ Fachinformation Actrapid®, Stand März 2005
- ⁴⁴ Fachinformation Insuman® Rapid, Stand August 2004
- ⁴⁵ Fachinformation Insulin B.Braun ratiopharm® Rapid, Stand März 2000
- ⁴⁶ Fachinformation Huminsulin®, Stand März 2000
- ⁴⁷ Home PD; Lindholm A; Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 762-770
- ⁴⁸ Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T. Correlations of Receptor Binding and Metabolic and Mitogenic Potencies of Insulin Analogs Designed for Clinical Use. *Diabetes* 2000; 49: 999–1005

III. Überblick über internationale Standards bzw. internationale Bewertungen

Betrachtet man die Methoden zur Erstellung eines Reviews, einer Meta-analyse oder eines HTA im internationalen Vergleich, gibt es keine allgemeingültigen Regeln oder Prinzipien an die man sich halten muss. Allerdings gibt es Vorgehensweisen, die international anerkannt sind und im Allgemeinen angewendet werden, ebenso werden bestimmte Vorgehensweisen als nicht üblich betrachtet und daher nicht als gängige oder allgemeingültige Vorgehensweise definiert werden können.

III.1. Studiendauer - So ist bei Evaluierungen im Bereich der Diabeteserkrankung die Betrachtung von Studien mit einer Mindestlaufzeit über 4 Wochen als gängige Praxis anzusehen. In einigen Fällen wurde der zu betrachtende Zeitraum auf mindestens 10 Wochen ausgedehnt, in keinem Fall jedoch wurde diese Einschränkung, wie vom IQWiG gefordert, auf mindestens 24 Wochen ausgedehnt.

Selbst im Rahmen des Zulassungsverfahrens nach den Kriterien der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMEA¹ sind HbA1c-Änderungen nach mindestens 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 HbA1c-Verbesserung ein Zeitraum von 2-3 Monaten als ausreichend bewertet. In ihrem Reflection Paper² setzt die EMEA 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.

Report:	Thema:	Studiendauer:
IQWiG - AB	Typ 1	>24 Wochen
Australian Clinical Practice Guideline März 2005	Typ 1 Kinder u. Jugendliche	Keine Einschränkung
CADTA/ CCOHTA März 2007	Typ 1, Typ 2, GDM	> 4 Wochen
Cochrane Review April 2006	Typ 1, Typ 2,	> 4 Wochen
Colquitt Review 2003	CSII	> 10 Wochen
Colquitt HTA 2004	CSII	> 10 Wochen
DeWitt Review 2003	Typ 1, Typ 2	> 4 Wochen
Haycox Review 2004	Typ 1, Typ 2	Keine Einschränkung
NICE guideline September 2004	Typ 1 Kinder u. Jugendliche	> 4 Wochen
EMA (CPMP Note 2002)	Diabetes mellitus	> 8 Wochen >16 Wochen (Erhaltungsphase)
EMA Reflection paper 2005	Diabetes mellitus - Lebensqualität	> 2 Wochen

Der systematische Ausschluss von Studien mit einer Laufzeit unter 24 Wochen steht demzufolge im Widerspruch zu den internationalen wissenschaftlichen Methoden anerkannter Bewertungsinstitute.

III.2. RCTs - 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, wie das IQWiG selbst in seinem Methodenpapier Version 2.0 auf Seite 59 darlegt. Daher werden von international vergleichbaren Instituten weitere Daten in den Bewertungsprozess ausdrücklich mit einbezogen. Als international anerkannte Basis eines solchen Bewertungsprozesses ist die Evidenzdefinition nach Sackett³ zu berücksichtigen. 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. Demnach besagt die Anwendung von § 20

Abs. 2 Verfahrensordnung des GBA folgendes: „1Der 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. ... 3Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen...“ . Diese empfohlene Vorgehensweise spiegelt sich ebenso in der Arbeitsweise des NICE wieder. 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.“⁴

Durch sein methodisches Vorgehen schließt das IQWiG jedoch einen nicht unerheblichen Teil des medizinischen Wissens, unter anderem 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 unter anderem 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.“⁵

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.“⁶

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.“⁷

Der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklungen im Gesundheitswesen (SVR) folgert in seinem aktuellen Gutachten, dass sich der Nutzen einer Therapie aus der absoluten Wirksamkeit und der Angemessenheit der Therapie zusammensetzt. Demnach wird die Angemessenheit durch die Determinanten der relativen Wirksamkeit beschrieben. Die Nutzenbewertung des IQWiG muss folglich 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 solle. 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 (...).“⁸ Dieser Ansatz ist identisch mit den neuen gesetzlichen Regelungen des § 35b SGB V.

Betrachtet man die Vorgehensweise verschiedener Institutionen im internationalen Vergleich, ist die allgemein angewendete wissenschaftliche Methodik eindeutig: die verfügbare Evidenz wird gesichtet, entsprechend der Evidenzgrade bewertet und in die Entscheidung mit einbezogen. Bei der Bestimmung der Nutzen-Schaden-Relation bezieht

das IQWiG auch heute bereits Studien und Informationen unterschiedlicher Evidenzgrade ein. Für die Nutzenbewertung zwar nur RCTs, bei der Berücksichtigung des Schadens jedoch jegliche verfügbare Information, selbst auf dem niedrigsten Evidenzgrad. Dabei ist es dem IQWiG allerdings bis heute nicht gelungen, einen Algorithmus für die Nutzen-Schaden-Relation anzugeben oder die Gewichtung transparent darzustellen.

Einschlusskriterien und Evidenzstufen im internationalen Vergleich:

Report:	Evidenz:
IQWiG – AB	RCT´s
Australian Clinical Practice Guideline März 2005	Studies of all types were included – evidence according to NHMRC Hierarchy of Evidence, 2001 – (As the NHMRC levels of evidence are designed for application specifically to intervention studies, the population-based studies, cohort studies and case-control studies which were identified by the literature search are allocated a relatively low level of evidence. The highest level of evidence that can be allocated to these studies based upon NHMRC criteria is Level IV. This does not reflect the high level and quality of many of the population-based studies referenced in the guidelines and used to base recommendation upon.)
CADTA März 2007	Jadad-score (<i>Jadad 19996</i>)
Cochrane Review April 2006	Modifikation des <i>Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions</i> und der Kriterien von Schulz und Jadad (<i>Schulz, 1995</i>)
Colquitt Review 2003	Centre for Reviews and dissemination (CRD Report 4) quality assessment scale
Colquitt HTA 2004	Centre for Reviews and dissemination (CRD Report 4) quality assessment scale (For questions where no eligible studies were identified, information from selected observational studies was discussed.)
Haycox Review 2004	Oxford CEBM (Centre of Evidence Based Medicine)system based upon Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: The Periodic Health Examination. <i>CMAJ 1979;121: 1193-1254</i>)
NICE guideline September 2004	Evidenzlevel Ia bis IV ⁹ For each clinical question, the highest available level of evidence was selected. Where appropriate, for example, if a systematic review, meta-analysis or RCT existed in relation to a question, studies of a weaker design were ignored. Where systematic reviews, meta-analyses and RCTs did not exist, other appropriate experimental or observational studies were sought.

Die Vorgehensweise des IQWiG, die alleinige Betrachtung von „randomised clinical trials“ (RCT´s) und der Ausschluss ergänzender noch nicht bewerteter Evidenz im Vorfeld einer Evaluierung ist nicht nachzuvollziehen. Betrachtet man, wie im vorhergehenden beschrieben, Guidelines und Methodenpapiere anerkannter Institutionen, die lange Zeit auf diesem Gebiet tätig sind, ist diese Methodik unter deren Empfehlungen nicht zu finden. Regelmäßig wird eine generelle Erhebung der vorhandenen Evidenz mit anschließender Bewertung des Evidenzgrades empfohlen.

Weder kann nach dem heutigem Stand der Wissenschaft noch nach § 35b Abs. 1 SGB V der Standpunkt vertreten werden, RCT´s seien als alleinige Evidenzgrundlage ausreichend. Internationalen Publikationen zur Vergleichbarkeit von Beobachtungsstudien mit Klinischen Studien ist zu entnehmen, dass sich einerseits die Qualität solcher Beobachtungsstudien in den letzten Jahren wesentlich verbessert hat und andererseits Ergebnisse vergleichender Metaanalysen große Überlappungen zwischen den

Studienarten zeigen. Des Weiteren haben in keinem Fall Ergebnisse von Beobachtungsstudien zu Ergebnisüberschätzungen geführt^{10, 11}.

III.3. Studienanzahl - Daraus folgt nachvollziehbar, dass internationale Berichte zu kurzwirksamen Insulinanaloga eine wesentlich umfangreichere Basis für ihre Bewertungen zu Grunde legen können, wie im Folgenden dargestellt. Insgesamt ist hier eine deutliche Differenz in der Anzahl der verwendeten Studien und der betrachteten Evidenz zu erkennen. Beachtet man weiterhin, dass in den meisten Fällen ebenso die Betrachtung von Textbüchern, Grauliteratur sowie Expertenmeinungen in den Bewertungsprozess als auch die Definition der Fragestellung selbst mit einfließen, stellt sich das Methodische Vorgehen des IQWiG als fernab jeglicher internationaler Standards dar.

Die diesbezüglichen wissenschaftlichen Einwände zum Vorbericht, die auch schon seitens der vom IQWiG eingebundenen externen Gutachter dargestellt worden sind, s. Prof. Kerner (DDG)¹², wurden im Abschlußbericht nicht berücksichtigt. Es fehlt auch die Begründung dafür, warum die Inhalte der Gutachten in den Abschlussbericht des IQWiG nicht eingeflossen sind.

Anzahl berücksichtigter Studien im internationalen Vergleich

<i>Diabetes mellitus Typ-1 - kurzwirksame Analoga; Novo Nordisk Studien in internationalen Reviews</i>							
	IQWiG - AB		CADTA März 2007	Cochrane Review April 2006	DeWitt Review 2003	Haycox Review 2004	NICE guideline September 2004
ICT	3		12	8	4	31	8
CSII	2		2	2	1	5	2
children/ adolescent	1		1	-	-	9	-

<i>Diabetes mellitus Typ-1 - kurzwirksame Analoga; Studien aller Hersteller in internationalen Reviews</i>								
	IQWiG - AB	Australi aPaedia tric guidelin e 2005	CADTA März 2007	Cochra ne Review 2006	Colqui tt HTA 2004	De Witt Revi ew 2003	Hayco x Revie w 2004	NIC E guid e- line 200 4
ICT	9		28	33		28	31	23
CSII	6	3	7	7	6	6	5	8
childre n/ adoles cent	6	6	8	5			9	7

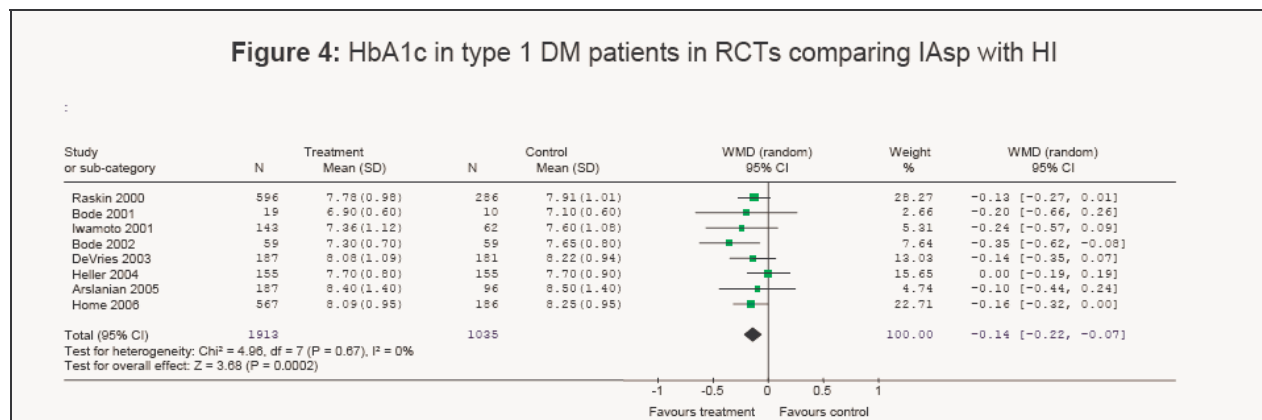
III.4. Zusatznutzen - In internationaler Bewertungen, konnte der Zusatznutzen einer zusätzlichen Therapieoption für Diabetespatienten durch kurzwirksame Insulinanaloga klar dargestellt werden. Für bestimmte Patientengruppen werden sogar eindeutige Empfehlungen ausgesprochen.

Australien:

- The administration of rapid-acting analogues immediately before meals has been considered to be preferable to patients and families and data suggest reductions in postprandial glucose rise. Insulin regimens using rapid-acting insulin analogues have been shown to be associated with improved metabolic control compared to those using regular insulin, however limited data in children has not confirmed this advantage. Patients using rapid-acting analogues in physiological regimens overall have fewer hypoglycaemic episodes than those using traditional insulins, ... In considering the timing of insulin injections, data are inconsistent on the optimal timing of short-acting insulin in relation to meals, however pharmacokinetic data suggest that short-acting insulin should be given before meals and preferably up to 30 minutes prior. It is recommended that rapid-acting insulins be given immediately prior to meals (within 15 minutes) to avoid hypoglycaemia. Giving rapid-acting insulin after meals has been shown to be a useful option, particularly in infants and young children with unpredictable eating patterns, allowing the dose to be judged after the amount of food ingested has been observed.¹³

Canada:

- In type 1 DM patients, treatment with *Ilis* or *Iasp* significantly reduced HbA1c levels, compared to HI. The occurrence of overall and severe hypoglycaemia was similar with the two treatments, but nocturnal hypoglycaemia was less frequent with *Ilis* compared with HI.¹⁴
- When all eight RCTs— with a total of 2,948 patients and comparing *IAsp* with HI — were pooled, the HbA1c level was found to be lower with *IAsp* compared with HI (Figure 4). This difference was small but statistically significant [WMD (95% CI) = -0.14 (-0.22, -0.07)]. When the RCTs were grouped according to drug administration (MDI or CSII), the differences were significant [WMD (95% CI) = -0.12 (-0.20, -0.04) and -0.31 (-0.54, -0.08) for MDI and CSII respectively). There was no heterogeneity across trials ($I^2=0\%$). ... In summary, type 1 patients treated with *ILis* or *IAsp* had lower HbA1c levels than those treated with HI. This difference was small (between -0.09 to -0.14) but significant. The difference was more pronounced (between -0.28 to -0.31) in patients using CSII.¹⁵



- For nocturnal hypoglycemia, two of three trials, with a total population of 273 patients, showed a significant reduction in incidence with *IAsp* therapy, 0.5 ± 0.83 versus 0.9 ± 0.97 ($p=0.004$) episodes per patient per 30 days and 0.80 versus 2.70 ($p=0.001$) episodes per patient per year respectively.¹⁶
- Ten trials compared the effect of *IAsp* and HI on the eight-point blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes. Treatment with *IAsp* significantly lowered blood glucose concentrations post-breakfast, post-lunch, and post-dinner in six, four, and eight trials respectively. ... In summary, details of the blood glucose profile data

showed that treatment with ILis or IAsp resulted in lower blood glucose levels after three meals compared with HI treatment.¹⁷

Cochrane Review 2006:

- *In patients with type 1 diabetes, the weighted mean difference (WMD) of HbA1c was -0.1% (95%CI: -0.2 to -0.1) in favour of insulin analogue, ...*¹⁸
- *In subgroup analyses of different types of interventions in type 1 diabetic patients, the WMD in HbA1c was -0.2% (95% CI: -0.3 to -0.1) in favour of insulin analogue in studies using continuous subcutaneous insulin injections (CSII), whereas for conventional intensified insulin therapy (IIT) studies the WMD in HbA1c was -0.1% (95% CI: -0.1 to 0.0).*¹⁹
- *This meta-analysis included 49 studies. In adults with type 1 diabetes the analysis resulted in a small, but statistically significant decrease in HbA1c using short acting insulin analogues.*²⁰
- *In the study with adolescents (Holcombe 2002) the event rate of overall hypoglycaemia per patient per 30 days was significantly reduced with the insulin analogue (P = 0.02).*²¹

DeWitt-Review 2003:

- *Data synthesis ...In patients with type 1 DM, physiologic replacement, with bedtime basal insulin and a mealtime rapid-acting insulin analogue, results in fewer episodes of hypoglycemia than conventional regimens. Rapid-acting insulin analogues are preferred over regular insulin in patients with type 1 DM since they improve HbA1C and reduce episodes of hypoglycaemia.... Conclusions... Physiologic insulin therapy with insulin analogues is now relatively simple to use and is associated with fewer episodes of hypoglycemia.*²²

Haycox Review 2004:

- *Studies showed strong evidence for better glycaemic control, without an increased risk of hypoglycaemia, together with evidence supporting improved convenience and flexibility in administration of insulin aspart compared with regular HI in adult diabetic patients. Evidence from three trials in adults with type 1 diabetes showed a lower incidence of major nocturnal hypoglycaemia with insulin aspart versus regular HI. Published evidence also confirmed the more rapid action of insulin aspart versus HI, and a comparable efficacy and safety profile for both insulin types in type 1 paediatric patients. There was also strong evidence that insulin aspart is well tolerated and efficacious for CSII/pump use.*²³

Vereinigtes Königreich Großbritannien/ NICE guideline 2004:

- *Children and young people with type 1 diabetes should be offered the most appropriate insulin preparations (rapid-acting insulin analogues, short-acting insulins, intermediate-acting insulins, long-acting insulin analogues or biphasic insulins) according to their individual needs and the instructions in the patient information leaflet supplied with the product with the aim of obtaining an HbA1c level of less than 7.5% without frequent disabling hypoglycaemia and maximising quality of life. Children and young people with type 1 diabetes using multiple daily insulin regimens should be informed that injection of rapid-acting insulin analogues before eating (rather than after eating) reduces postprandial blood glucose levels and thus helps to optimise blood glucose control. For pre-school children with type 1 diabetes it may be appropriate to use rapid-acting insulin analogues shortly after eating (rather than before eating) because food intake can be unpredictable.*²⁴
- *Rapid-acting insulin analogues should be used as an alternative to meal-time unmodified insulin:*
 - where nocturnal or late inter-prandial hypoglycaemia is a

problem • in those in whom they allow equivalent blood glucose control without use of snacks between meals and this is needed or desired.^{25, 26}

- Twenty-three RCTs examined the effect of rapid-acting insulin analogue compared with soluble insulin on HbA1c. Eleven of these studies employed a parallel design (total number of patients in each arm: rapid-acting insulin analogue n = 2425; soluble insulin n = 1821). [evidence level Ib] HbA1c levels were lower in patients using the rapid-acting insulin analogue compared with soluble insulin in parallel design RCTs (WMD -0.14%, 95% CI -0.19 to -0.08%).²⁷

III.5. Spritz-Eß-Abstand - Besonders hervor zu heben ist an dieser Stelle die Tatsache, dass die Einhaltung eines vorgegebenen Spritz-Eß-Abstandes für herkömmliches Insulin nicht nur den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen ist, sondern vor allem wissenschaftlich anerkannt und empfohlen wird, und somit als wissenschaftlicher Standard zu bewerten ist. Wohingegen ein wesentlicher Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga darauf beruht, eben diesen Spritz-Eß-Abstand nicht einhalten zu müssen, welches im internationalen Vergleich als deutlicher Vorteil, neben weiteren im folgenden dargestellten Vorteilen, gegenüber Humaninsulin herausgestellt wird.

Australien:

- Rapid-acting insulin should be injected at the time of a meal and short-acting insulin should be injected 15-20 minutes before a meal. Rapid-acting insulin can be administered post-prandially in prepubertal children with type 1 diabetes with unpredictable eating habits (eg infants, toddlers and preschool children).²⁸
- ... In considering the timing of insulin injections, data are inconsistent on the optimal timing of short-acting insulin in relation to meals, however pharmacokinetic data suggest that short-acting insulin should be given before meals and preferably up to 30 minutes prior. It is recommended that rapid-acting insulins be given immediately prior to meals (within 15 minutes) to avoid hypoglycaemia. Giving rapid-acting insulin after meals has been shown to be a useful option, particularly in infants and young children with unpredictable eating patterns, allowing the dose to be judged after the amount of food ingested has been observed.¹³

Schottland:

- The risk of hypoglycaemia increases with intensive therapy, but rapid acting insulin analogues, as part of a three or four injection regimen can reduce hypoglycaemia. The insulin regimen should be tailored to the individual child to achieve the best possible glycaemic control without disabling hypoglycaemia. Post-prandial analogue insulin may safely be used in very young children with unpredictable eating patterns.²⁹

Vereinigtes Königreich Großbritannien/ NICE guideline 2004:

- ...It is usual for soluble insulin to be injected subcutaneously 15–30 minutes before meals. ... Rapid-acting insulin analogues can be given shortly before or shortly after meals. ... Subcutaneous injection of rapid-acting insulin analogue may be given shortly before or shortly after meals, which may help those with unpredictable eating habits (such as infants and pre-school children), those prone to pre-lunch hypoglycaemia, and those who eat late in the evening and are prone to early nocturnal hypoglycaemia.³⁰

III.6. Insulinpumpentherapie - Ebenso wird im internationalen Vergleich, speziell der Vorteil des modernen Analoginsulins in der Pumpentherapie gesehen und dargestellt.

Australien:

- The pump contains a rapid-acting insulin analogue only and is programmed to deliver basal rates to match the individual's needs. To cover meals and correct hyperglycaemia bolus doses are activated by the patient. It should be noted that short-acting insulins are not suitable for use in this regimen.³¹

Cochrane Review 2006:

- *In subgroup analyses we found a more pronounced effect on HbA1c in favour of analogues for patients using CSII and for studies with an intervention period longer than 3 months.*³²

Colquitt Review 2003:

- *Insulin analogues result in a modest but significant reduction in HbA1c compared with soluble insulin when used in CSII, and are preferred by patients.*³³

Colquitt HTA 2004:

- *In CSII, analogue insulin was associated with lower glycated haemoglobin levels than soluble insulin and was preferred by patients.*³⁴

III.7. Kinderstudien – International tätige, anerkannte Institutionen bewerten den Nutzen und den Einsatz von kurzwirksamen Insulinaloga in der Therapie von Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 als sehr positiv. Hier werden deutliche Empfehlungen für die Anwendung der kurzwirksamen Insulinaloga (rapid-acting) ausgesprochen.

Australien:

- *Rapid-acting insulin can be administered post-prandially in prepubertal children with type 1 diabetes with unpredictable eating habits (eg infants, toddlers and preschool children)*²⁸
- *Giving rapid-acting insulin after meals has been shown to be a useful option, particularly in infants and young children with unpredictable eating patterns, allowing the dose to be judged after the amount of food ingested has been observed*¹³

Schottland:

- *The risk of hypoglycaemia increases with intensive therapy, but rapid acting insulin analogues, as part of a three or four injection regimen can reduce hypoglycaemia. The insulin regimen should be tailored to the individual child to achieve the best possible glycaemic control without disabling hypoglycaemia. Post-prandial analogue insulin may safely be used in very young children with unpredictable eating patterns*²⁹

Vereinigtes Königreich Großbritannien/ NICE guideline 2004:

- *Children and young people with type 1 diabetes should be offered the most appropriate insulin preparations (rapid-acting insulin analogues, short-acting insulins, intermediate-acting insulins, long-acting insulin analogues or biphasic insulins) according to their individual needs and the instructions in the patient information leaflet supplied with the product with the aim of obtaining an HbA1c level of less than 7.5% without frequent disabling hypoglycaemia and maximising quality of life. Children and young people with type 1 diabetes using multiple daily insulin regimens should be informed that injection of rapid-acting insulin analogues before eating (rather than after eating) reduces postprandial blood glucose levels and thus helps to optimise blood glucose control. For pre-school children with type 1 diabetes it may be appropriate to use rapid-acting insulin analogues shortly after eating (rather than before eating) because food intake can be unpredictable*²⁴.
- *... Subcutaneous injection of rapid-acting insulin analogue may be given shortly before or shortly after meals, which may help those with unpredictable eating habits (such as infants and pre-school children)...*³⁰

Fazit:

Betrachtet man die Vorgehensweise des IQWiG im Vergleich mit anerkannten Bewertungsinstituten auf wissenschaftlicher und methodischer Ebene, lässt sich abschließend feststellen, dass der vorgelegte Abschlussbericht zur Bewertung der

kurzwirksamen Insulinanaloga Typ 1, nicht den international anerkannten wissenschaftlichen Methoden folgt. Dies spiegelt sich schon allein in der Vorauswahl der betrachteten Studien (Studiendauer, Evidenzgrad) wider. Dementsprechend kann der G-BA auf dieser Grundlage keine Entscheidung treffen, die dem Gesetz entspräche. Weiterhin zeigt die Betrachtung aller internationalen Berichte und Bewertungen, dass ein Zusatznutzen durch die Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga gezeigt werden kann. Speziell der Vorteil des kurzfristigen Spritzens vor oder nach dem Essen und die damit verbundenen therapeutischen Vorteile sind als Innovation zu betrachten und führen international zu der Empfehlung des Einsatzes von kurzwirksamen Insulinanaloga, besonders bei der Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Pumpenträgern sowie Patienten, die besonders von den Produkteigenschaften profitieren.

¹ EMEA CPMP Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, 2002; EMEA; London 30 May 2002, CPMP/EWP/1080/00 S. 6; Absatz 2.3.3.3

² (Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products“; London, 27 July 2005 Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/139391/2004

³ Sackett DL, et al.: EBM: What it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-72

⁴ NICE, Guide to the Methods of Technology Appraisal, April 2004, S. 10

⁵ BPI-Pressemitteilung_10 Hannoveraner Thesen, „Datenquellen und Methodik zur Nutzen- und Kosten- Nutzen-Bewertung des Arzneimitteleinsatzes aus Sicht der Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie“ am 5. Juni 2007 in Hannover

⁶ www.dimdi.de/static/de/hta/methoden/prozess/uebersicht.htm

⁷ Khalid S Khan, Gerben ter Riet, Jennie Popay, John Nixon & Jos Kleijnen; 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

⁸ SVR-Gutachten, Abs. 578, S. 445 f

⁹ NICE guideline: Type 1 diabetes diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people, Clinical Guideline, September 2004; Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health and the National Collaborating Centre for Chronic Conditions; ISBN: 1-84257-622-4 Published by the National Institute for Clinical Excellence July 2004 Artwork by LIMA Graphics Ltd, Frimley, Surrey

¹⁰ Benson k, Hartz AJ: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med 2000; 342: 1878-1886

¹¹ Concato j et al. N Eng J Med 2000; 342: 1887-1892.

¹² Gutachten zum Vorbericht des IQWiG“ Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“, Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner, Karlsburg, 15.10.2006

¹³ Australien: Clinical Practice Guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents – prepared by the Australian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing – Approved by the NHMREC on 9 March 2005; Chapter 5, Use of Short-Acting Insulin; ISBN Online: 0 642 82630 7

¹⁴ Canada:

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HTA Issue 87; Technology report on Short-Acting Insulin Analogues for Diabetes Mellitus: Meta-analysis of Clinical Outcomes and Assessment of Cost-effectiveness March 2007; Executive Summary, Seite V, Conclusion

¹⁵ Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HTA Issue 87; Technology report on Short-Acting Insulin Analogues for Diabetes Mellitus: Meta-analysis of Clinical Outcomes and Assessment of Cost-effectiveness March 2007; 4.2.3 Data analyses and synthesis; a) HbA1c; Seite 13/14

¹⁶ Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HTA Issue 87; Technology report on Short-Acting Insulin Analogues for Diabetes Mellitus: Meta-analysis of Clinical Outcomes and Assessment of Cost-effectiveness March 2007; 4.2.3 Data analyses and synthesis; c) Hypoglycemia; Seite 22

¹⁷ Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HTA Issue 87; Technology report on Short-Acting Insulin Analogues for Diabetes Mellitus: Meta-analysis of Clinical Outcomes and Assessment of Cost-effectiveness March 2007; 4.2.3 Data analyses and synthesis; b) Blood Glucose; Seite 17

¹⁸ Cochrane Review: Siebenhofer A at al; Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus; Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, Art.No.: CD003287. DOI: 10.1002/ 14651858. CD003287.pub.4. Abstract, Main results, Seite 1

¹⁹ Cochrane Review: Siebenhofer A at al; Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus; Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, Art.No.: CD003287. DOI: 10.1002/ 14651858. CD003287.pub.4. Abstract, Main results, Seite 1

²⁰ Cochrane Review: Siebenhofer A at al; Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus; Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, Art.No.: CD003287. DOI: 10.1002/ 14651858. CD003287.pub.4. Discussion, Seite 10

²¹ Cochrane Review: Siebenhofer A at al; Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus; Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, Art.No.: CD003287. DOI: 10.1002/ 14651858. CD003287. pub.4. results section, overall hypoglycaemic episodes- children, adolescents pregnant type 1 patients... page 9

²² De Witt Review, 2003: CLINICIAN'S CORNER, Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Scientific Review Dawn E. DeWitt, MD, MSc; Irl B. Hirsch, MD JAMA. 2003;289:2254-2264

²³ Haycox A., Insulin aspart: an evidence-based medicine review, Clin Drug Investig. 2004;24(12):695-717

²⁴ NICE guideline: Type 1 diabetes diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people, Clinical Guideline, September 2004, Chapter 4.3, Insulin preparations, Recommendations , Seite 57

²⁵ NICE guideline CG015: Type 1 diabetes diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people, Clinical Guideline, July 2004, 1.9.3.6, Seite 44

-
- ²⁶ NICE guideline adults: Type 1 diabetes diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people, Clinical Guideline, July 2004; 7.3 Insulin Regimens, Recommendations, Seite 65
- ²⁷ NICE guideline CG015: Type 1 diabetes diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people, Clinical Guideline, July 2004, 4.3. Insulin preparations, HbA1c, Seite 50
- ²⁸ Australien: Clinical Practice Guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents – prepared by the Australian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing – Approved by the NHMREC on 9 March 2005; Executive Summary, Seite 11, Punkt 4: Insulin Preparations and Storage
- ²⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetes. 55 A national clinical guideline. November 2001
- ³⁰ NICE guideline: Type 1 diabetes diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people, Clinical Guideline, September 2004, Chapter 4.3, Insulin preparations, Seite 48
- ³¹ Australien: Clinical Practice Guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents – prepared by the Australian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing – Approved by the NHMREC on 9 March 2005; Chapter 5, Seite 63, Insulin pump therapy (continuous subcutaneous insulin infusion CSII)
- ³² Cochrane Review: Siebenhofer A et al; Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus; Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, Art.No.: CD003287. DOI:10.1002/14651858.CD003287.pub.4. Discussion, Seite 10
- ³³ Colquitt Review 2003: Colquitt J et al, Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis; Diabet. Med. 20, 863–866 (2003), Abstract, Conclusion
- ³⁴ Colquitt HTA 2004: Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004;**8**(43); Executive summary, page xi, *Analogue versus soluble insulin*

IV. Gesundheitsökonomische Stellungnahme

Mit dem vorliegenden Abschlussbericht A05-02 kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 schließt das IQWiG die Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga ab. Die getrennte Bewertung der Indikationen DM Typ 1 und Typ 2 steht in deutlichem Gegensatz zu dem ursprünglichen Auftrag der besagte: *„Das Institut wird zu Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen (...) tätig.“* Die Aufsplittung in isoliert nebeneinander stehende Einzelaufträge durch das IQWiG und die getrennte Bewertung resultiert in einer willkürlichen Selektion klinischer Studien und führt in der abschließenden Bewertung zu einem Ausschluss vorhandener Evidenz. Auch wenn die Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Patienten therapeutische Unterschiede aufweist, so sind für eine abschließende Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der wirtschaftlichen Aspekte durch den G-BA, alle verfügbaren Studien zu berücksichtigen. Eine Bewertung der Insulintherapie mit Insulinanaloga ist erst nach Abschluss aller Teilaufträge in dieser Indikation möglich.

- Bereits die Patientenumfrage im Diabetes-Journal¹ im März 2005 zur Therapie mit Insulinanaloga zeigte, dass in den ausschlaggebenden Parametern wie einer Verbesserung der HbA_{1c}-Werte, der Anzahl täglicher und nächtlicher Hypoglykämien sowie in der Lebensqualität in beiden Indikationen bedeutsame Verbesserungen durch die Therapie mit Insulinanaloga erreicht wurden.
- Howorka et al.² konnte in einer cross-over-Studie mit Typ 1 und Typ 2 Diabetikern Verbesserungen in der Lebensqualität durch den Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga zeigen. Schon geringfügige Verbesserungen in der Lebensqualität – gemessen mit dem DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) bedeuten für Patienten, die lebenslang Insulin injizieren müssen, einen Zusatznutzen im Alltag und damit auch in der Therapie-Compliance.
- Die Ergebnisse einer multi-nationalen Beobachtungsstudie (PRESENT)^{3,4,5} zum Einsatz von biphasischem Insulinaspart (NovoMix[®]) zeigen sowohl bei Insulin-naïven als auch bei bereits mit Insulin behandelten Typ 2 Patienten deutliche Absenkungen des HbA_{1c}-Wertes (Neueinstellung -2,2%, Umstellung auf biphasisches Insulinaspart -1,5%) ohne dass sich dadurch die Rate der unerwünschten Hypoglykämien erhöht hat. Dies belegt ein weiteres Mal, dass die Aussagekraft von RCTs auf ein selektiertes Patientengut beschränkt ist und der Einsatz in der Versorgungsforschung zu positiveren Therapieergebnissen führen kann.
- Für eine Verbesserung der Lebensqualität und vor allem einer höheren Flexibilität im Alltag sind auch viele Patienten bereit selbst Verantwortung zu übernehmen und in gewissem Umfang auch eine zusätzliche Zuzahlung zu akzeptieren. In einer Willingness-to-pay Studie⁶, durchgeführt mit 50 Typ 1 und 150 Typ 2 Diabetespatienten, die aktuell Insulinanaloga verwenden und von einer Therapie mit Humaninsulin umgestellt wurden, wurde eine Verbesserung der Therapie (niedrigere Blutzuckerwerte, weniger Hypoglykämien) und eine Erhöhung der Therapiezufriedenheit (Flexibilität) deutlich wahrgenommen.

Pharmako-ökonomische Analysen

Für die abschließende Bewertung einer Substanzklasse muss neben der Nutzenbewertung auch die Wirtschaftlichkeit durch den G-BA beurteilt werden. Vor allem bei Arzneimitteln für chronische Erkrankungen müssen bei einer umfassenden Bewertung der Kosten-Nutzen-Relation die langfristigen Auswirkungen ebenfalls Berücksichtigung finden. Schon die Ergebnisse der Code-2 Studie und der Kodim-Studie zeigten, dass die Betrachtung der direkten Arzneimittelkosten nur eine kleine Facette der Gesamtkosten abbildet. Vor allem die Folgeerkrankungen wie Erblindung, Amputationen und Nierenversagen erweisen sich als große Ausgabenblöcke für die Krankenkassen.

- Studien zu kurzwirksamen Insulinanaloga (Insulinlispro)^{7,8} die mit der Propensity Score Methode durchgeführt wurden und einen Vergleich der reinen Diabetes-Behandlungskosten mit anderen medizinischen Leistungen und vor allem der Kosten für Krankenhausaufenthalte untersuchten, kamen zu einem eindeutigen Ergebnis. Patienten die mit Insulinlispro behandelt worden waren, hatten zwar höhere Diabetes-bezogene Arzneimittelkosten, jedoch niedrigere sonstige Arzneimittelkosten, sowie deutlich verringerte Kosten im Bereich Krankenhauskosten. Eine reine Bewertung der Arzneimittelkosten würde somit zu einem falschen Ergebnis führen.
- Darüber hinaus konnte in PHAZIT⁹ einer pharmako-ökonomischen Studie zu einer supplementären Insulintherapie mit Typ 2 Diabetikern, unter gleichem medizinischem Outcome, eine Einsparung von 16% Insulineinheiten gezeigt werden.

Mit dem CORE-Diabetes Model^{10,11} wurde ein Instrument entwickelt, das auf der Grundlage von klinischen Studienergebnissen eine Langzeitprognose für die Progression der Diabetes Erkrankung und der Entwicklung von Folgeerkrankungen ermöglicht. Damit sind Abschätzungen der ökonomischen Auswirkungen einer Intervention möglich. Dieses Model wurde von dem Schweizer CORE Institut entwickelt, validiert und peer-reviewed. Mittlerweile empfehlen einige Zulassungsbehörden wie z.B. in Australien, Kanada, UK und USA die Einreichung ökonomischer Analysen als Ergänzung im Rahmen der Zulassung neuer Präparate.

Die Bewertungsmaßstäbe für ökonomische Analysen werden in incremental cost-effectiveness-ratios (ICERs) ausgedrückt z.B. in gewonnenen Lebensjahren (life years gained, LYG) und qualitäts-adjustierten Lebensjahren (QALYs) gemessen und dienen international als Entscheidungsgrundlage für Allokationen im Gesundheitswesen.

Anhand der Ergebnisse der Zulassungsstudien (ANA 035 und ANA 036) wurden Modellierungen im CORE-Diabetes-Model für Insulinaspart bei Typ 1 Diabetes-Patienten durchgeführt. Sowohl die Berechnungen zur cost-effectiveness, als auch zu den Langzeit-Kosten und den klinischen Zusatznutzen ergaben Vorteile in den gewonnenen Lebensjahren¹², den QALYs und den inkrementellen Kosten¹³ für die Intervention mit Insulinaspart.

Neben dem rein monetär bewerteten Nutzen spielt vor allem bei einer chronischen Erkrankung die Lebensqualität im täglichen Umgang mit einem Präparat eine nicht zu unterschätzende Rolle. Bott et al.¹⁴ konnten in einer 6-Monatsstudie mit Typ 1 Patienten eine signifikante Verbesserung in der Behandlungszufriedenheit und in der Lebensqualität mit Insulinaspart nachweisen. Zu einem vergleichbaren Ergebnis der Verbesserung der Behandlungszufriedenheit unter Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin kam Home et al.¹⁵ in einer über mehrere Länder angelegten klinischen Studie mit Typ 1 Patienten.

Fazit:

Eine umfassende und abschließende Bewertung der Behandlungsoptionen bei Diabetes mellitus kann nur unter Berücksichtigung aller verfügbaren Evidenz erfolgen. Der Nachweis des Zusatznutzens kurz wirksamer Insulinanaloga wurde bereits durch verschiedene pharmako-ökonomische Methoden belegt. Wir fordern daher Studien der Versorgungsforschung und pharmako-ökonomische Studien in die Bewertung der kurz wirksamen Insulinanaloga mit einzubeziehen.

¹ **Diabetes Journal** 03/2005; Umfrage zu Insulinanaloga

-
- ² **Howorka K, Pumprla J, Schlusche C, Wagner-Nosiska W, Schabmann A & Bradley C;** Dealing with ceiling baseline treatment satisfaction level in patients with diabetes under flexible, functional insulin treatment; Assessment of improvements in treatment satisfaction with a new insulin analogue; *Quality of Life Research* 9: 915-930, 2000.
- ³ **Güler S, Tuna S, Shinde A, Lee SR, Lebedev N, Kedijang T, Hassan A, Yeo JP, Yap C.** Significant improvements in glycemic control with biphasic insulin aspart 30 treatment among type 2 diabetes patients: PRESENT Study preliminary results. *Diabetes* 2007;56 (Suppl 1): A565.
- ⁴ **Shestakova MV, Lebedev N, Kedijang T, Tuna S, Hassan A, Shinde A, Lee SR, Yeo JP, Yap C.** Improved glycemic control (HbA1c <7%) and reduced hypoglycemic episodes with biphasic insulin aspart 30 treatment in type 2 diabetes mellitus patients poorly controlled on OADs: results from the PRESENT Study. *Diabetes* 2007;56 (Suppl 1): A168.
- ⁵ **Badgandi M, Sharma SK, Shinde A, Lee SR, Lebedev N, Kedijang T, Tuna S, Hassan A, Yeo JP, Yap C.** Switching from human insulin to biphasic insulin aspart 30 treatment improves target HbA1c <7% achievement in type 2 diabetes mellitus patients: PRESENT Study preliminary results. *Diabetes* 2007;56 (Suppl 1): A566.
- ⁶ Marktforschungsstudie „Zahlungsbereitschaft von Diabetes-Patienten mit Analog-Inuslinien“ Nov/Dez 2005
- ⁷ **Chen K, Chang E Y, Summers K H, Obenchain R L, Yu-Isenberg K S and Sun P;** Comparison of Costs and Utilization Between Users of Insulin Lispor Versus Users of Regular Inuslin in a Managed Care Setting; *J Manag Care Pharm.* 2005; 11(5):376-82.
- ⁸ **Hall J, Summers K H and Obenchain R L;** Cost and Utilization Among Propensity Score-Matched Insulin Lispro and Regular Insulin Users; *J Manag Care Pharm.* 2003(9)3: 263-68
- ⁹ **Lundershausen R, Potthoff F, Kaiser M, Häuser Ch, Münscher Ch.** Supplementäre Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes – die PHAZIT® -Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006;1:54-59
- ¹⁰ **Brändle M and Hermann W H.** The CORE Diabetes Model; *Current Medical Research and Opinion*; Vol 20, Suppl. 1, 2004, S1-S3
- ¹¹ **Palmer A J, Roze S, Valentine W J, Monshall M E, Foss V, Lurati F M, Lammert M and Spinus G A;** Validation of the Core Diabetes Model Against Epidemiological and Clinical Studies; *Current Medical Research and Opinion*; Vol. 20, Suppl. 1, 2004, S27-S40
- ¹² **Minshall, ME.** Long Term Cost-Effectiveness of Insulin Aspart Versus Soluble Human Insulin in Patients with Type 1 Diabetes in United Kingdom. 10th International meeting ISPOR . 2005.
- ¹³ **Foss.** Health economic evaluation of long-term treatment with insulin aspart versus human insulin for type 1 diabetes in nine European countries. Poster presentation at EASD . 2005.
- ¹⁴ **Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE.** Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet.Med.* 2003;20:626-34.
- ¹⁵ **Home PD, Lindholm A, Riis A.** Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet.Med.* 2000;17:762-70.

V. Fazit

Die vorliegende Stellungnahme zeigt, dass kurzwirksame Insulinanaloga klare Vorteile gegenüber kurzwirksamem Humaninsulin haben, wodurch sich der Zusatznutzen der Insulinanaloga für die Patienten ergibt. Dies lässt sich aus der verfügbaren Evidenz ableiten und wird im internationalen Vergleich allgemein anerkannt.

Die Anerkennung eines Zusatznutzens für die kurzwirksamen Insulinanaloga führt in der Konsequenz zu der Notwendigkeit der Durchführung einer Kosten-Nutzenanalyse. Dies schreibt das GKV-WSG zwingend vor.

Der Beschlussentwurf des G-BA zur Änderung der Arzneimittelrichtlinien wurde folglich aufgrund falscher Voraussetzungen gefasst und ist damit formal unzulässig. Aus diesem Grund hat sich für uns auch eine detaillierte Kommentierung des Beschlusstextes erübrigt.

Im Hinblick auf die Versorgung der Diabetes Patienten, der systematischen Analyse der verfügbaren Evidenz, der gesetzlichen Anforderungen sowie der Auftragsvergabe des G-BA selbst muss eine gemeinsame Bewertung der verschiedenen Indikationen gefordert werden, weil ansonsten systematische Fehler unvermeidlich sind. Dies umschließt auch die gemeinsame Bewertung der verschiedenen Therapieoptionen im Behandlungsfeld Diabetes.

Aus den dargestellten Überlegungen heraus muss das Verfahren zur Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga in eine Kosten-Nutzenanalyse in Form eines neuen Auftrags überführt werden.