

Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH zum Vorbericht des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ Version 1.0 vom 28.8.2006

Vorbemerkungen

Seit den 80er Jahren wurde von klinisch tätigen Experten die Forderung an die Industrie herangetragen, Insuline zu entwickeln, die in ihrer Wirkkinetik der Insulinausschüttung beim Gesunden eher entsprechen als herkömmliche Humaninsuline.

Durch die im Vergleich zur natürlichen Regulation 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). Postprandiale Blutzuckerwerte leisten einen entscheidenden Beitrag zum HbA_{1c}-Wert. Erhöhte HbA_{1c}-Werte sind mit einem erhöhten Risiko für Folgeschäden bei Menschen mit Typ 1 Diabetes verbunden.¹ 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 jedoch unter praxisrelevanten Bedingungen weder sinnvoll durchführbar noch aus ethischen Gründen vertretbar.

Zusätzlich besteht unter Humaninsulin ein erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen, dem u. a. oft mit der eigentlich unerwünschten Einnahme von kalorienreichen Zwischenmahlzeiten begegnet werden muss, was sich häufig in einem erhöhten Gewicht bemerkbar macht.² Schnell und kurz wirksame Insulinanaloga sind daher die konsequente Weiterentwicklung im Sinne erhöhter Therapiesicherheit und der Prävention von Folgeschäden.

Zudem lässt sich die Insulintherapie mit Humaninsulin nur schwer mit einem normalen, flexiblen Lebensablauf vereinbaren, wenn die Therapieziele wirksam erreicht werden sollen. Die reibungslose Integration der Therapie in den Alltag stellt aber bei einer bislang unheilbaren, chronischen Erkrankung einen Schlüsselfaktor für Therapietreue und den in allen relevanten Leitlinien geforderten Erhalt guter Lebensqualität^{3,4,5} dar.

Gerade bei Kindern mit Typ 1 Diabetes ist oft situationsbedingt der gemeinsame Einsatz von Insulinanaloga und Humaninsulin zu verschiedenen Tageszeiten für eine zufrieden stellende Blutzuckerregulation erforderlich.⁶ Daher kommt eine Nutzenabwägung zwischen den Insulinen den praktischen Anforderungen einer differenzierten Insulintherapie nicht nach.

In der Folge ist dargelegt, warum die Nutzenbewertung des IQWiG im vorliegenden Vorbericht nicht sachgerecht ausfällt.

Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Nutzung der übermittelten Studieninformationen

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.

Novo Nordisk ist grundsätzlich gerne bereit, eine adäquate Vertraulichkeitsvereinbarung zu unterzeichnen, die sicherstellt, dass die notwendigen Vertraulichkeiten gewahrt sind. Eine Einigung darüber war jedoch mit dem IQWiG nicht möglich. Die Verwendung vertraulicher Unterlagen stellt bei anderen Institutionen wie den Zulassungsbehörden eine Selbstverständlichkeit dar. Die Aussage in Abschnitt 5.1.4.1 des Vorberichts, 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.

Das im Vorbericht (5.2.1) angemerkte Fehlen von Studien mit Kindern und Jugendlichen liegt 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 im Vorbericht geforderte Mindestdauer von 24 Wochen nicht erreicht. Bei ähnlicher Kinetik im Vergleich zu Erwachsenen in Bezug auf rasche, hohe Insulinwirkspiegel⁷ gegenüber Humaninsulin ist der sichere prä- und postprandiale Einsatz von Insulinaspart bei Kindern und Jugendlichen^{8,9} auch in der Pumpentherapie^{10,11} dokumentiert. Die verfügbare Evidenz zeigt eine signifikante Überlegenheit von Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin in Bezug auf postprandiale Blutzuckerwerte⁷. Eltern von Kindern im Vorschulalter ziehen die Therapie mit Insulinaspart der Therapie mit Humaninsulin vor.⁹

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. Die verfügbare Evidenz bezüglich Insulinaspart zeigt eine Überlegenheit der CSII gegenüber einer Mehrfachspritzenentherapie¹² sowie eine signifikante Überlegenheit von Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin in Bezug auf das Auftreten von Kristallisationen¹³ und Hypoglykämien (nächtliche sowie alle berichtete)¹⁴.

Die verfügbare Evidenz zeigt ferner signifikant bessere Ergebnisse für Insulinaspart gegenüber Humaninsulin bei Typ 1 Diabetes in Bezug auf HbA_{1c}-Wert¹⁵, postprandiale Blutzuckerwerte^{15,16,17,18,19,20,21}, leichte Hypoglykämien²¹, schwere Hypoglykämien¹⁷, schwere nächtliche Hypoglykämien^{21,21} sowie Lebensqualität bzw. Therapiezufriedenheit^{15,20}.

Zu einzelnen Studien

- Die Studie BIASP-1240 wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da vom IQWiG keine Vollpublikation identifiziert werden konnte. Die entsprechende Vollpublikation von Mortensen et al.²² legen wir gerne dieser Stellungnahme bei.
- Im Vorbericht wird eine aktuelle Publikation von Home et al. zu Insulinaspart²³ nicht eingeschlossen, da es sich bei dieser Studie nicht um eine randomisierte, klinische Studie handeln soll. Diese Aussage ist sachlich falsch.

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^{23,24} 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.

Die Willkürlichkeit der Ein- und Ausschlusskriterien im Vorbericht, die zu einer mangelhaften inhaltlichen Auseinandersetzung führt, wird an diesem Beispiel besonders deutlich. Der Ausschluss dieser Publikation ist umso unverständlicher, als dass im Vorbericht mehrfach das Fehlen von Langzeitdaten angemahnt, die verfügbare Evidenz aber offensichtlich nicht genutzt wird.

Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Vorgehen bei Unklarheiten zum Studiendesign bzw. zu den Ergebnissen

Nachdem wir Anfang 2005 der Aufforderung zur Einsendung der ausführlichen Zulassungsunterlagen bzw. der tabellarischen Aufstellung nach der Zulassung durchgeführter Studien mit Insulinaspart umgehend gefolgt sind, haben wir aus dem Vorbericht erfahren, dass bezüglich der zu bewertenden Studien Detailfragen bestehen, die keinen Schwerpunkt in den ca. 5-seitigen Vollpublikationen darstellen. Eine detaillierte Anfrage zur Klärung ist nie an die Novo Nordisk Pharma GmbH herangetragen worden.

Um das IQWiG mit den nötigen Informationen zu versorgen, übersenden wir daher die umfangreichen Studienberichte zu ANA/DCD/035 und ANA/DCD/036.

Diese Informationen machen unserer Ansicht nach zwingend eine umfangreiche Neubewertung der Studien im Abschlußbericht erforderlich, insbesondere in den Abschnitten

- Zeitraum der Untersuchung (5.2.1)
- Diabetes-Diagnosestellung (5.2.1)
- Sonstige Blutzucker senkende Behandlung (5.2.1)
- Patientenfluss/ITT-Analyse (5.2.1, 5.2.2)
- Fallzahlplanung (5.2.2)
- Randomisierungsprozess (5.2.2, 5.3.5.1)
- Fragliche Dateninkonsistenzen (5.2.2)
- Verblindung (5.2.2)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/Hyperglykämien (5.3.3)
- Patientencharakteristika (5.3.4.1)
- Details zur statistischen Auswertung (5.3.4.1)
- Unterteilung von Hypoglykämien (5.3.4.2, 5.3.4.4)
- Evaluation der Lebensqualität (5.3.5.1) bzw. der Behandlungszufriedenheit (5.3.5.2)
- Details zum Gewichtsverlauf und zu schweren unerwünschten Ereignissen (5.3.6)

Zur Studien- Publikationsqualität

In 5.2.2 wird die fehlende Verblindung bei den in die Beurteilung eingeschlossenen Studien als „schwerwiegender Qualitätsmangel“ kritisiert. Hierzu ist zu bemerken, dass gerade bei den geforderten Langzeitstudien die standardmäßige über Monate durchzuführende doppelte Injektion vor jeder Mahlzeit eine unzumutbare Belastung für die Studienteilnehmer darstellen würde. Jede Injektion birgt eine Gewebsverletzung, die

Schmerzen, Fettgewebsreaktionen oder Blutungen hervorrufen kann. Auch auf ein Placebo sind Unverträglichkeitsreaktionen und Allergien möglich.

Zum anderen stellt sich gerade bei Menschen mit Typ 1 Diabetes die Notwendigkeit bei Über- und Unterzuckerungen sofort adäquat zu reagieren, um erneute 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 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 Forderung nach einer generellen Verblindung von Langzeitstudien mit Insulin ist daher unpraktikabel bzw. ein Fehlen der Verblindung kein „schwerwiegender Qualitätsmangel“. Aus unserer Perspektive ist die patientenferne Sichtweise des IQWiG nicht mit den Anforderungen von Ethikkommissionen an Studien bei Kindern und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes überein zu bringen. Die EMA sieht den Einsatz von Placeboinjektionen in der Monotherapie als ethisch nicht gerechtfertigt.²⁵ Eine Neubewertung (5.2.2) ist erforderlich.

Zu den Ergebnissen

HbA_{1c}

Die in 5.3.4.1 kritisierten Diskrepanzen zwischen Text und Tabelle sind nicht nachvollziehbar. Für die große Multizenterstudie ANA/DCD/035 sind völlig transparent sowohl die mittleren HbA_{1c}-Werte an Baseline und nach 6 Monaten in absoluten Zahlen als auch der Hinweis auf die in der Tabelle aufgeführte HbA_{1c}-Senkung nach Zentrum und Baseline adjustiert angegeben.²⁴ Die Adjustierung ist zur Auswertung statistisch sinnvoll und klar der Tabellenunterschrift zu entnehmen.

Entgegen der Aussage des Vorberichts lässt sich aus den Studien eine signifikante HbA_{1c}-Verbesserung unter Insulinaspart gegenüber Humaninsulin nach 6 Monaten und nach 12 Monaten ableiten.

Bezüglich ANA/DCD/036 (5.2.1 und 5.3.4.1) kann das Argument diskrepanter Angaben bezüglich des Ausgangs-HbA_{1c} ebenfalls nicht nachvollzogen werden: In der Vollpublikation²⁶ ist in Tabelle 1 eine transparente Aufschlüsselung über die Ausgangswerte bei Screening und bei Baseline nach der Run-In-Periode aufgeführt. Die Daten finden ebenfalls Eingang in eine Publikation²⁷ in der vier unterschiedliche Studien bei Typ 1 bzw. Typ 2 Diabetikern mit Insulinaspart bzw. biphasischem Insulinaspart bezüglich Immunphänomenen gemeinsam ausgewertet wurden. In dieser Studie wurden zur Vergleichbarkeit jeweils die Ausgangs-HbA_{1c}-Werte beim Screening verglichen. Die Angaben stimmen mit den Angaben von Raskin et al.²⁶ genau überein.

Da offensichtlich keine Diskrepanzen bestehen, ist eine Neubewertung des Abschnitts zwingend erforderlich.

Leichte Hypoglykämien

In den Studienprotokollen von ANA/DCD/035 und ANA/DCD/036 ist die Erhebung von Hypoglykämien anhand von klinischen Kriterien genau definiert und entspricht internationalen Standards.

Die Forderung nach einer verblindeten Erhebung der Hypoglykämien von dritter Stelle (5.3.4.2) ist nicht zielführend und nicht Bestandteil der routinemäßigen Erfassung von Hypoglykämien in nationalen und internationalen Studien. Auch unabhängige Dritte müssten sich bei der Validierung einer Unterzuckerung maßgeblich auf Patientenangaben stützen. Eine durchgehende Überwachung von (Langzeit-)Studienpatienten ist weder möglich noch im Sinne der Praxisrelevanz der erhobenen Daten gewünscht. Die Reaktion

des Menschen mit Diabetes auf eine Unterzuckerung z.B. mit einer Insulindosisanpassung erfolgt in der Regel zeitnah auf Basis der klinischen Symptomatik. Eine externe Validierung kann zwar in einigen Fällen eine Unterzuckerung sicher bestätigen ist aber nur eingeschränkt in der Lage, eine Hypoglykämie sicher zu widerlegen.

Schwere nächtliche Hypoglykämien

Die in (5.3.4.4) beschriebenen Unklarheiten sollten anhand der Studienberichte einfach zu beseitigen sein.

Die Diskussion über die in den Morgenstunden zwischen 6:00-8:00 auftretenden Ereignisse führt am besonderen Charakter nächtlicher Unterzuckerungen vorbei. Nächtliche Hypoglykämien entstehen vor allem in der Phase der größten Insulinempfindlichkeit, die bei den meisten Menschen nachts etwa zwischen 2:00-3:00 Uhr liegt. Sie werden von Patienten als besonders bedrohlich erlebt, da sie aus dem Schlaf heraus schlechter bemerkt werden und die Hilfsmöglichkeiten Dritter sehr eingeschränkt sind. Daher werden in Studien gewöhnlich die Ereignisse in der eher insulinempfindlichen Zeit von ca. 0:00 bis ca. 6:00 Uhr, als nächtliche Ereignisse gewertet.

In den Morgenstunden zwischen 6:00-8:00 besteht dagegen ein in der Regel sprunghafter Übergang zur Phase der niedrigsten Insulinempfindlichkeit des gesamten Tages mit dem niedrigsten Hypoglykämierisiko. Bei dann auftretenden Ereignissen handelt es sich nicht mehr um nächtliche Hypoglykämien.

Insulindosis

Eine adäquate Insulindosisanpassung bei Typ 1 Diabetes berücksichtigt sowohl niedrige prä- und postprandiale Blutzuckerwerte als auch das Unterzuckerungsrisiko. Dazu werden kurz und lang wirksame Insuline mit unterschiedlichen Funktionen (Mahlzeiten- bzw. Basisinsulin) eingesetzt. Da diese Insuline in weiten Teilen gleichzeitig (überlappend) wirken, können sie in Bezug auf den gesamten Insulinbedarf nicht isoliert betrachtet werden. Die zu unterschiedlichen Zeiten benötigten (NPH-)Basisinsulinmengen sind Ausdruck der deutlich verschiedenen Wirkprofile von Insulinanaloga und Humaninsulin^{16,28,37,38}. Das erwünscht kürzer wirkende Insulinanalogon deckt im Gegensatz zum Humaninsulin nicht mehr Teile des Basisinsulinbedarfs ab. Deshalb ist es bereits seit Jahren bekannt, dass eine gute Stoffwechseleinstellung ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko einer adäquaten Anpassung des (NPH-) Verzögerungsinsulins bedarf.^{15,20,29} Erfolgt diese Anpassung nicht, resultieren daraus z.B. unerwünscht erhöhte Blutzuckerwerte vor dem Abendessen.²¹

In einer (Langzeit-)Studie wider besseren Wissens auf eine entsprechend notwendige Insulinanpassung zu verzichten wie in 5.3.4.1 und 5.3.4.4 des Vorberichts propagiert ist unserer Ansicht nach mit den Anforderungen der Ethikkommissionen an die Patientensicherheit nicht vereinbar.

Eine anerkannte, differenzierte und patientenzentrierte Therapie als „Verzerrung“ bzw. „erheblichen Mangel“ zu bezeichnen unterstreicht die Praxisferne der vorliegenden Beurteilung. Diese Abschnitte sollten einer fachlichen Überarbeitung unterzogen werden.

Lebensqualität

In den Abschnitten zur Lebensqualität (5.3.5.1), Behandlungszufriedenheit (5.3.5.2) und in der abschließenden Diskussion (6) nimmt der Spritz-Ess-Abstand (SEA) eine bedeutende Stellung ein.

Die Ausführungen im Vorbericht stellen dabei jedoch nicht die in diabetologischen Fachkreisen herrschende Meinung dar. Es gehört mittlerweile zum Lehrbuchwissen^{30,31,32,33,34}, dass bei Therapie mit Humaninsulin ein SEA empfohlen wird. Bei Insulinaspert dagegen kann eine Injektion direkt zur Mahlzeit oder sogar postprandial erfolgen.^{8,9,35,36} Die breite Akzeptanz 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.^{16,17,37,38,36,40}

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.³⁹ 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 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 Vorberichts geben auch die Fachinformationen der Humaninsuline einen Hinweis, dass ein SEA anzuraten ist.^{40,41,42} Lediglich in einer Fachinformation⁴³ erfolgt eine Zusammenfassung von kurz und lang wirksamen Humaninsulinen, die nicht explizit auf die Mahlzeiten eingeht. 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. Der Sicherheitshinweis in der Fachinformation von Actrapid®, zur Hypoglykämieprophylaxe nach der Injektion mit der Mahlzeit zu beginnen, ist nicht dazu geeignet, auf den SEA zur adäquaten postprandialen Blutzuckerkontrolle zu schließen wie auf Seite 102 des Vorberichts geschehen.

Patienten können 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^{3,4,5}.

Subgruppenanalysen

Die selbst gewählten Einschlusskriterien des IQWiG verhindern die Auswertung der verfügbaren Evidenz zu Studien bei Kindern und Jugendlichen (siehe auch im Abschnitt „Im Vorbericht fehlende Originalstudien“ dieser Stellungnahme) bzw. Menschen mit Begleiterkrankungen⁴⁴. Die dem IQWiG Anfang 2005 als in der Durchführung angezeigte und mittlerweile abgeschlossene Studie ANA-1474, die im Juli 2006 zu einer Zulassung von Insulinaspart in der Schwangerschaft geführt hat, wurde im Vorbericht nicht berücksichtigt, da außer Kongressabstracts bislang noch keine Vollpublikation vorliegt. Diese zeitliche Verzögerung ist aber aufgrund des Ablaufs des Peer-Review-Prozesses in hochrangigen Diabetes-Journalen ein völlig normaler Vorgang, der entsprechende Berücksichtigung finden sollte.

Zur Nutzen-Schaden-Abwägung

Die Ausführungen in Einleitung und Diskussion des Vorberichts 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 geringeres⁴⁵ mitogenes Potential im Vergleich zu Humaninsulin vor.

Da diese Ergebnisse aufgrund der 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 EMA 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.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Zu den Zielgrößen

In den Hintergründen (S. 1) wird noch explizit auf die niedrigeren postprandialen Blutzuckerwerte unter Insulinanaloga hingewiesen. Offensichtlich besteht aber ein Bruch zwischen der Ratio und den angewandten Methoden: In den Zielgrößen (4.1.3) fehlt dieser entscheidende Parameter. Dies ist besonders unverständlich, da postprandiale Blutzuckerwerte in zahlreichen Studien untersucht wurden, sie auch in der Praxis eine hohe Relevanz bei leichter Diagnostizierbarkeit haben.

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 uneingeschränkt die Bedingungen der patientenrelevanten Routinebehandlung.

Dieses Vorgehen befindet sich in direktem Widerspruch zu den anerkannten Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin (EBM) nach Sackett.⁴⁶ Dabei steht die beste verfügbare Evidenz aus Studien aller Evidenzklassen auf einer Stufe mit der Erfahrung des Arztes und den Präferenzen des Patienten.

Der Vorbericht ist aber offensichtlich nicht darauf angelegt, 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. deren Eltern, die den Typ 1 Diabetes ein Leben lang ständig in den unterschiedlichsten Situationen kontrollieren müssen, bleibt völlig außen vor.

Zu den sonstigen Studiencharakteristika (4.1.5)

Die ohne zwingende Begründung selbst bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien - insbesondere die Behandlungsdauer - führen zu einer Basis für die Analyse, die sich erheblich von der Grundlage ähnlich gearteter Metaanalysen im internationalen Umfeld unterscheidet. Sowohl das englische NICE⁴⁷ als auch die Cochrane Collaboration⁴⁸ berücksichtigen in ihren Untersuchungen nicht nur eine mehr als doppelt so große Anzahl

von Studien sondern vor allem die gerade bei Typ 1 Diabetes elementare Bereiche von Insulinpumpentherapien und Arbeiten zu Kindern und Jugendlichen.

Im Gegensatz zu den allgemeinen Ausführungen des IQWiG auf Seite 8 zeichnet die EMA²⁵ 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 EMA eine Studiendauer bis zu 3 Monaten aufweisen sollten. Konfirmatorische Studien zur Therapiesicherheit sollten nicht kürzer als 3 Monate sein.²⁵ Die vom IQWiG selbst auferlegte Beschränkung auf Studien über 24 Wochen Dauer wird demnach nicht von den zuständigen Zulassungsbehörden gestützt.

Zur Informationsbewertung

Ein strukturelles methodisches Problem entsteht dadurch, dass die Bewertung der Studien nicht ausschließlich aufgrund der erhobenen Daten sondern auch aufgrund der Qualität der Publikation erfolgt (4.3).

In wissenschaftlichen Publikationen können im Regelfall nicht sämtliche Daten präsentiert werden, daher erfolgt eine Schwerpunktsetzung. Stimmt der Publikationsumfang durch eine von der Fragestellung des IQWiG abweichenden Zielsetzung nicht mit dem Informationsbedarf des IQWiG überein, erfolgt offensichtlich eine Abwertung der Studien ohne einen Klärungsversuch über den Studienbericht (5.2.2).

Fazit

Insgesamt stellen wir fest, dass der Vorbericht zur Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes Mängel in der Methodik aufweist, die die Gesamtaussage in Frage stellen.

Die über die Ein- und Ausschlusskriterien definierten formalen Beschränkungen verhindern eine inhaltliche Auseinandersetzung mit der verfügbaren Evidenz. So sollten beispielsweise auch kürzere Studien – wie bei der Zulassung - Eingang in die Beurteilung finden können.

Des Weiteren werden die notwendigen Perspektiven der behandelnden Ärzte und Patienten bei der Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga völlig unberücksichtigt gelassen, so dass mit dieser Vorgehensweise nur Teilaspekte des Nutzens erfasst werden können. Eine Anlehnung an internationale Standards auch hinsichtlich des Einbezugs der relevanten Parameter wäre erforderlich und wird auch im Rahmen der Arbeitsentwürfe des Wettbewerbsstärkungsgesetzes bereits gefordert.

Im Bericht selbst finden sich eine Reihe von Fehlern und Fehlinterpretationen, die das Ergebnis der Nutzenbewertung maßgeblich ins Negative beeinflussen. Beispielhaft sei die Ergebnis-Präsentation der HbA_{1c}-Werte angeführt, bei der angemerkt wird, dass keine separate Publikation für die 6-monatige Extension der 6-monatigen Studie ANA/DCD/036 von Raskin et al. vorliegt. Tatsächlich sind sowohl die HbA_{1c}-Ergebnisse nach 6 Monaten wie auch nach 12 Monaten in der Vollpublikation angegeben. Eine vom IQWiG zitierte Publikation von Raskin 2001 zu den Daten ist nicht existent. Mangelnde Sorgfalt bei der Berichterstellung ist auch anhand der fehlerhaften Zuordnung der Studien BIASP-1240 und ANA-1507 zu Insulinlispro anstatt zu Insulinaspart (S. 26) sowie der fehlerhaften Zuordnung der Studie 3001 zu Insulinaspart anstatt zu Insulinglulisin (S. 129-130) erkennbar.

Besonders überraschend ist, dass der Vorbericht weiterhin eine tendenziöse Sicherheitsbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga vertritt, obwohl bereits bei der Kommentierung zum Endbericht dieser Wirkstoffe bei der Indikation Typ 2 Diabetes gezeigt

worden ist, dass diese Einschätzung des IQWiG falsch ist und auch den Erkenntnissen der Zulassungsbehörden widerspricht.

Zudem entsteht der Eindruck, dass die Verfasser des Vorberichtes einzelne, zitierte Studien und Quellen zur Untermauerung eigener Thesen einsetzen, obwohl die Studien den selbst gesetzten Qualitätskriterien nicht genügen. Vor allem die Analyse des Spritz-Ess-Abstands bedarf in diesem Zusammenhang einer objektiven Überarbeitung, da hier Wirkunterschiede zwischen den Substanzen systematisch negiert werden, die bei einer kritiklosen Übernahme eine Gefährdung der behandelten Patienten bedeuten. Gleiches gilt für die wiederholte Kritik des IQWiG bezüglich offener Studiendesigns, fester Vorgabe des Spritz-Ess-Abstands und begleitender Anpassung der Basisinsulindosis. Eine Berücksichtigung dieser Parameter in Langzeitstudien nach Maßgaben des Instituts wäre ethisch kaum zu rechtfertigen, besonders, wenn es um die Behandlung von Kindern geht.

Aus Zulassungsstudien lassen sich nur schlüssige Hypothesen für die Langzeitevaluation eines Medikaments ableiten. Da es bisher keine Studien zu zielgerichtet erhobenen Langzeit-Daten gibt, ist noch kein Beweis erbracht, dass es keine Überlegenheit der Insulinanaloga über Humaninsulin gibt. Daraus ergibt sich die Forderung an die Vorgehensweise des Instituts, die verfügbare Evidenz bzw. die verfügbaren Informationen zu berücksichtigen, um ein vollständiges Bild zu erhalten. Der Hinweis auf weitere, länger angelegte Studien ist sicher richtig, aber nur erfüllbar, wenn auch die Rahmenbedingungen eine Planbarkeit zulassen. Die Nutzenbewertung für Arzneimittel, die im Jahr 2004 gesetzlich verankert worden ist, und die wahrscheinlich in 2007 bereits wieder inhaltliche Änderungen erfährt, erfüllt diese Voraussetzungen kaum. Studien, die auf Basis der Methodik des IQWiG 2005 initiiert worden sind, könnten durch die geplante zusätzliche Kostenbewertung bald wertlos sein.

Der Vorbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes folgt dem Muster des Berichtes zu Typ 2 Diabetes und weist ebenfalls erhebliche methodische Mängel auf.

Die hier dargestellten Studien und Ergebnisse kommen in der Summe zu einer anderen Bewertung als das IQWiG. Einerseits besteht bei den kurzwirksamen Insulinanaloga keinerlei erhöhtes Schadenpotenzial gegenüber Humaninsulin. Andererseits zeigt die verfügbare Evidenz deutlich Vorteile der Insulinanaloga in der Therapie der Diabetespatienten sowohl hinsichtlich der postprandialen Blutzuckerwerte, der HbA_{1c} – Werte, der Rate der schweren Hypoglykämien als auch der Lebensqualität der Patienten. Dies ist mit einem belegbaren Zusatznutzen verbunden.

Die kritischen Ausführungen im Vorbericht zu unveröffentlichten Studien von Novo Nordisk Pharma GmbH weisen wir zurück, da es sich hier um reine Spekulationen handelt, die keinen Bezug zur Nutzenbewertung haben. Die Vorgehensweise des IQWiG bestätigt vielmehr den Eindruck, dass Informationen systematisch gegen die betroffenen Unternehmen eingesetzt werden. Eine sachliche Diskussion über die Vertraulichkeit von Informationen oder Standards und Zeitpunkte der Veröffentlichung findet nicht statt. Wir sehen es daher als dringend erforderlich an, die Beziehungen des IQWiG zu Stellungnehmenden und Unternehmen neu zu gestalten, da der wissenschaftliche Diskurs auch auf gegenseitigem Vertrauen basiert. Allein das Formblatt zur „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wirkt prohibitiv. Es wäre wirklich interessant zu erfahren, auf welche Weise die dort erhobenen Daten ausgewertet werden und welchen Einfluss diese Informationen auf die Berücksichtigung einzelner Stellungnahmen haben. Auch wäre hier die Evidenz dieses Vorgehens von Interesse.

Auf der Basis der vorgelegten Belege fordern wir das IQWiG zu einer grundsätzlichen Überarbeitung des Berichts auf. Dabei sollten international übliche und anerkannte Maßstäbe auch für die deutsche Nutzenbewertung von innovativen Arzneimitteln angelegt werden.

Literaturverzeichnis

- ¹ 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
- ² 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
- ³ 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, Mai 2003
- ⁴ 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
- ⁵ European Diabetes Policy Group 1998: A desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16(3):253-266
- ⁶ Hürter P, Danne T. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6. Auflage 2005, Springer Medizin Verlag Heidelberg. Seite 342
- ⁷ 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
- ⁸ 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
- ⁹ 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
- ¹⁰ 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
- ¹¹ 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
- ¹² 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
- ¹³ 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
- ¹⁴ 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
- ¹⁵ 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
- ¹⁶ 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
- ¹⁷ 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
- ¹⁸ 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
- ¹⁹ 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 (5): 371-375
- ²⁰ 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
- ²¹ 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
- ²² Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatric Diabetes* 2006; 7 (1): 4-10

-
- ²³ 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
- ²⁴ 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
- ²⁵ EMEA: Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, 2002, 3.3.3 „Methodology of clinical studies“
- ²⁶ 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
- ²⁷ Lindholm A, Jensen LB, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune Responses to Insulin Aspart and Biphasic Insulin Aspart in People With Type 1 and Type 2 Diabetes *Diabetes Care* 2002; 25:876–882
- ²⁸ Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 55: 199-203
- ²⁹ Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torlone E, Brunetti P, Bolli GB. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 592-600
- ³⁰ Hien P, Böhm B. *Diabetes Handbuch*, 4. Auflage 2005. Springer Verlag. Seiten 143, 182
- ³¹ Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 5. Auflage 2003. Thieme Verlag, Stuttgart. Seite 261
- ³² Berger M (Hrsg.) *Diabetes mellitus*, 2. Auflage 2000, Urban & Fischer Verlag, München-Jena. Seite 306
- ³³ Schmeisl GW. *Schulungsbuch für Diabetiker*, 4. Auflage 2002. Urban & Fischer Verlag, München-Jena. Seite 92
- ³⁴ Hürter P, Danne T. *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. 6. Auflage 2005, Springer Medizin Verlag Heidelberg. Seite 336
- ³⁵ 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
- ³⁶ Fachinformation NovoRapid®, Stand Juli 2006
- ³⁷ 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
- ³⁸ Heinemann L, Kapitza C, Starke AAR, Heise T. Time-action Profile of the Insulin Analogue B28Asp. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 683-684
- ³⁹ 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
- ⁴⁰ Fachinformation Actrapid®, Stand März 2005
- ⁴¹ Fachinformation Insuman® Rapid, Stand August 2004
- ⁴² Fachinformation Insulin B.Braun ratiopharm® Rapid, Stand März 2000
- ⁴³ Fachinformation Huminsulin®, Stand März 2000
- ⁴⁴ Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 60 (5): 469-476
- ⁴⁵ 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
- ⁴⁶ Sackett DL et al. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1997; 139: 644-645
- ⁴⁷ NICE –Guidelines: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG015>
- ⁴⁸ Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 27; 165(12):1337-1344