

**Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Auftrag A05-03; Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
Version 1.0 vom 18.03.2008**

Vorbemerkung

Wir hatten bereits an früherer Stelle – siehe unsere Schreiben vom 02.04.2007 und 05.07.2007 sowie unsere Stellungnahme zum Berichtsplan vom 26.07.2007 – darauf hingewiesen, dass die Nutzenbewertung aufgrund der positiven Beurteilung von Insulindetemir gegenüber Humaninsulin durch die EMA als Verfahren nicht sachgerecht ist bzw. nicht der aktuellen Gesetzeslage entspricht¹. Insbesondere sehen wir auch die Nutzenbewertung durch das IQWiG hinsichtlich der Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika als verfrüht an, da erst 2007 die Erweiterung der Anwendung in die Fachinformation aufgenommen wurde. Langzeitstudien, insbesondere solche, die den Versorgungsalltag abbilden, können hier naturgemäß nicht vorliegen. Das SGB V sieht zudem auch für neue Arzneimittel in SGB V §31 Abs.2a die Möglichkeit vor, neue Studien vorzulegen, ehe eine Bewertung vorgenommen wird. Vor allem, wenn die Nutzenbewertung als Vorstufe einer Kosten-Nutzenbewertung angesehen wird, gilt diese Bestimmung, so dass die Vorgehensweise des IQWiG hier grundsätzlich in Frage zu stellen ist.

Einleitung

Grundsätzlich bemängeln wir an der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG, dass die Bewertungskriterien, die durch das Institut gewählt und festgelegt worden sind, nicht den üblichen Standards entsprechen. Ein Scoping Workshop unter Einbindung der Fachgesellschaften und Experten hätte hier sicher ein anderes Ergebnis gebracht. Dies betrifft insbesondere die Bewertung und Definition der Hypoglykämien als maßgeblichen Endpunkt für die Beurteilung einer adäquaten Diabetes-Therapie. Der vollständige Ausschluss der nicht schweren/ schwerwiegenden Hypoglykämien durch das IQWiG führt dazu, dass die signifikanten Unterschiede zugunsten von Insulindetemir gegenüber Humaninsulin nicht gewertet werden. Damit wurde ein Hauptparameter, der die Vorteile der langwirksamen Insulinanaloga beschreibt, per definitionem eliminiert. Diese Darstellung der Ergebnisse steht in eklatantem Widerspruch zu der anerkannten Bewertung durch die Zulassungsbehörde, wie sie sich in der aktuellen Fachinformation zu Insulindetemir widerspiegelt². Der durch die Zulassungsbehörden festgestellte Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin in der Fachinformation zu Insulindetemir ist dem BSG folgend, als allgemein anerkannter, medizinischer Wissensstand zu werten (siehe auch Stellungnahme zum Berichtsplan)^{1,2,3}. Zugleich muss die Fachinformation in die Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens gemäß SGB V § 35 Abs. 1b einfließen. Die kürzlich durch das Europäische Patentamt (EPA) vorgenommene Nominierung von Insulindetemir als eines von zwölf Produkten zum „Inventor of the Year 2008“ mit der Begründung „...für die entscheidende Verbesserung der Sicherheit und Lebensqualität von Diabetespatienten durch ein neues Insulinderivat, das einmal täglich verabreicht wird“ bekräftigt den Innovationscharakter von Insulindetemir⁴.

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien:

In RCTs konnten die Vorteile für Insulindetemir eindeutig belegt werden. Wie auch vom Institut dargelegt, zeigen diese RCTs eine gegenüber Humaninsulin reduzierte Hypoglykämierate für Patienten, die mit Insulindetemir behandelt werden, besonders bei den nächtlichen Hypoglykämien. Des Weiteren wird im Vorbericht gezeigt, dass es unter Behandlung mit Insulindetemir zu einer signifikant geringeren Gewichtszunahme kommt. Ebenso wurden Vorteile für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Bereich Mental Health und für die Behandlungszufriedenheit gezeigt. Diese Daten werden unterstützt durch die Praxisbeobachtung PREDICTIVE™. In dieser international durchgeführten Untersuchung konnten nach Ein- oder Umstellung auf Insulindetemir u.a. niedrigere Hypoglykämieraten und eine günstige Gewichtsentwicklung in unterschiedlichen Therapieschemata gezeigt werden^{5,6,7,8}. Diese Daten stellen somit eine im täglichen Versorgungsalltag bei insgesamt über zehntausend Patienten dokumentierte Bestätigung der Ergebnisse der klinischen Studien dar.

Auch zwei klinische Studien, die mit einer Laufzeit von 20 und 22 Wochen bisher nicht in die Bewertung einbezogen wurden, zeigen deutliche Vorteile gegenüber NPH-Insulin^{9,10,11}. So konnte von Philis-Tsimikas et al. eine deutliche Reduktion der Gesamt-Hypoglykämierate gezeigt werden, in beiden Studien bestanden gegenüber NPH-Insulin signifikante Verbesserungen bezüglich der Rate nächtlicher Hypoglykämien, wie auch bezüglich der Gewichtsentwicklung. Diese geringfügig unterhalb der vom IQWiG definierten Mindeststudiendauer liegenden RCTs unterstützen die vorhandene Evidenz zu Insulindetemir.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien:

Hypoglykämien: Auf S. 156 des Vorberichts wird darauf hingewiesen, dass eine Darstellung der hypoglykämischen Gesamtereignisse wie auch der nächtlichen Ereignisse aufgrund einer sehr hohen Ergebnisunsicherheit „*lediglich der Vollständigkeit halber*“ erfolge, allerdings keine weitere Berücksichtigung dieser (unter Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin z.T. deutlich seltener auftretenden) Ereignisse erfolge. Eine Einbeziehung gerade auch dieser Episoden ist jedoch unbedingt zu fordern. Es wird vom IQWiG anerkannt, dass die Rate nicht schwerwiegender hypoglykämischer Ereignisse unter Insulindetemir signifikant niedriger ist als unter NPH-Insulin. In Bezug auf die im Folgenden gemachten Ausführungen ist es nicht statthaft, diese Erkenntnisse aus der Nutzenbewertung auszuschließen.

Auf S.121 des Vorberichtes wird ausgeführt, dass „*alle Angaben zu Hypoglykämien (...) auf Angaben von Patienten*“ beruhen und somit anfällig für Ergebnisverzerrungen seien. In der weiteren Argumentation werden die nicht schwerwiegenden Hypoglykämien als nicht ausreichend ergebnissicher bezeichnet und aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Es ist unbestritten, dass „*Angaben zu Hypoglykämien (...) auf Angaben von Patienten*“ beruhen, dass hier die subjektive Wahrnehmung eine entscheidende Rolle spielt. Weiterhin ist unbestritten, dass ein offenes Studiendesign hinsichtlich dieses Parameters eine grössere Ergebnisunsicherheit beinhaltet als ein (doppel)blindes Design. Der Ausschluss der nicht schwerwiegenden Ereignisse aus der Bewertung ist jedoch hierdurch in keiner Weise gerechtfertigt und führt dazu, dass ein außerordentlich wichtiger Parameter in der Beurteilung der Therapie mit Insulindetemir, mit einer

mittlerweile sehr breiten Datenbasis, letztlich ignoriert wird. Eine umfassende und praxisrelevante Beurteilung verschiedener Präparate hinsichtlich ihrer Eignung zur Behandlung des Typ 2 Diabetes ist somit praktisch nicht mehr möglich.

Die Tatsache, dass die Wahrnehmung von Hypoglykämien im subjektiven Erleben des Patienten liegt und dass diese Wahrnehmung durchaus vom Wissen um die konkrete Zuteilung zu einem bestimmten Therapiearm beeinflusst werden kann, ist nicht per se mit einer inakzeptablen Ergebnisunsicherheit gleichzusetzen. Die Annahme, dass das Wissen um den Erhalt der „neuen“ Substanz innerhalb einer klinischen Studie eine eher günstigere Wahrnehmung von hypoglykämischen Episoden (im Sinne einer verringerten Hypoglykämierate) bedingt, entbehrt der nötigen Evidenz und wird seitens des IQWiG nicht mit entsprechenden Quellen belegt. Dies wäre jedoch unbedingt zu fordern. In ihrem Kommentar zur „draft guidance“ der FDA zu *Patient Reported Outcomes*¹² (PRO: gemäß Definition im angeführten Dokument *“a measurement of any aspect of a patient’s health status that comes directly from the patient”*) stellt Clare Bradley, eine der international renommiertesten Expertinnen auf diesem Gebiet, fest¹³:

„New treatments may carry risks and possible unwanted effects as well as benefits and it is not appropriate to assume that patients will always be more positive about a new treatment than about an old treatment“.

Auch einer generellen Forderung nach Verblindung im Rahmen klinischer Studien kann sie sich nicht anschließen:

„Blinding should not be assumed to be universally desirable and in itself can distort study results“.

Auch die mündliche und schriftliche Aufklärung von Patienten vor der Teilnahme an einer klinischen Studie fokussiert aus ethisch-rechtlichen Gründen dann auch auf die möglichen Risiken des neuen Produktes im Falle einer Zuteilung auf dieses neue Therapieprinzip bzw. Präparat und lässt eher darauf schließen, dass Patienten das neuere Präparat kritischer betrachten.

Die Einbeziehung von Daten über subjektiv wahrgenommene Hypoglykämien in die Nutzenbewertung ist allein deshalb sinnvoll, weil gerade auch das subjektive Erleben relevante Entscheidungen triggern kann (Essverhalten, Dosisentscheidungen, Festlegung individueller Zielwerte), die einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtbefinden des Patienten haben. Auf diese Aspekte geht die American Diabetes Association (ADA) in ihrem Workgroup Report *„Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes“* ein¹⁴:

„The rational fear of hypoglycemia can lead to worsening of metabolic control as well as tension with, and restriction of personal freedoms (...) by, anxious and overprotective loved ones, colleagues, or employers“.

Gerade auch hinsichtlich der Schwierigkeiten, allgemeingültige Grenzwerte für die Definition einer Hypoglykämie festzulegen, führt das Gremium eine praxisorientierte Betrachtungsweise an:

“Thus, symptoms of a low plasma glucose, it can be argued, may be included in a definition of hypoglycemia“.

Auch in der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), die grundlegende Erkenntnisse bezüglich der Therapie des Typ 2 Diabetes erbracht hat, wurden *nicht schwere* Hypoglykämien als wichtiger Parameter in die Beurteilung der unterschiedlichen Therapieregimes integriert¹⁵. So wurden im Rahmen der UKPDS Hypoglykämien auf Grundlage der bei den Visiten gemachten Patientenangaben erfasst und kategorisiert. Neben schweren Ereignissen (Fremdhilfe erforderlich) wurden auch nicht schwere Ereignisse erfasst und berichtet. In der Diskussion führen die Autoren aus:

„The risks of hypoglycaemia (...) are perceived by patients as difficulties that limit their ability to achieve improved glucose control“.

Die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) gibt in ihrer „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus“ eine Beschreibung der zur Zulassung von Präparaten zur Behandlung des Diabetes Mellitus notwendigen Studien¹⁶. Sie würdigt die besondere Bedeutung von Hypoglykämien in der Beurteilung eines neuen Verfahrens/ Präparates und schließt neben der Erfassung von schweren („major“) Hypoglykämien und durch Blutglukosemessung bestätigter Ereignisse (Blutglukose unter 3 mmol/l) explizit allein auf der subjektiven Wahrnehmung des Patienten basierende Hypoglykämienennungen in ihren Katalog ein:

„episodes suggestive of hypoglycaemia, where blood glucose measurement were not available.“

In der Fachinformation zu Levemir® wird entsprechend festgestellt²:

„In Studien zur Kombinationstherapie von oralen Antidiabetika mit Insulin führte die Therapie mit Levemir verglichen mit NPH-Insulin zu einem 61-65% niedrigeren Risiko für leichte nächtliche Hypoglykämien.“

Die Aufnahme eines entsprechenden Hinweises in die Fachinformation lässt zweifelsohne die Annahme zu, dass der geschilderte Sachverhalt für die Zulassungsbehörde einen therapielevanten Aspekt darstellt.

In einer 2007 veröffentlichten Meta-Analyse berichten Garber et al. über verringerte Hypoglykämieraten unter Insulindetemir vs. NPH-Insulin bei älteren (≥ 65 Jahre) Patienten. Gerade hinsichtlich der oft vorhandenen Komorbiditäten und der besonderen Lebensumstände spielt auch hier die Angst vor Hypoglykämien aus Sicht der Autoren eine besondere Rolle als mögliche „barrier to adherence“¹⁷.

In der Zusammenfassung wird auf S. 241 des Vorberichts darauf hingewiesen, dass für „den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich morgens und abends und in Kombination mit OAD (...) statistisch signifikant weniger schwerwiegende Hypoglykämien unter Insulin Detemir“ aufgetreten sind. Allerdings wird dieser Feststellung u.a. aufgrund des offenen Studiendesigns lediglich hinweisender Charakter bezüglich einer Überlegenheit von Insulindetemir zugebilligt. Nicht zuletzt unter Berücksichtigung der unter „5.3.4.2 Definition einer Hypoglykämie“ getroffenen Aussagen (S. 121: „Diese im Folgenden als „schwerwiegende Hypoglykämien“ bezeichneten Ereignisse können (...) als verzerrungsarm angesehen werden“) ist diese Bewertung inhaltlich und methodisch nicht schlüssig.

In Bezug auf die oben gemachten Ausführungen ist es nicht nachvollziehbar, dass die vom IQWiG bestätigten Erkenntnisse bezüglich einer signifikanten Reduktion der nicht schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse unter Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin, aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden.

Gewicht: In Heft 16 der „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“ gibt das Robert Koch-Institut einen Überblick über das Vorliegen von Übergewicht und Adipositas in Deutschland¹⁸. Dabei wird auf die stetig zunehmende Zahl übergewichtiger Menschen hingewiesen, vor allem aber werden die damit verbundenen gesundheitlichen Probleme („Das Risiko, Folge- und Begleiterkrankungen zu entwickeln, steigt mit zunehmendem BMI“), wie auch die Kostenproblematik dargestellt:

„Die entstehenden direkten und indirekten Kosten sind hoch und werden weiter zunehmen, wenn Maßnahmen der Prävention von Übergewicht und Adipositas nicht wirksam umgesetzt werden.“

Es liegt mittlerweile eine Vielzahl von Arbeiten unterschiedlichen Designs zu den gesundheitlichen Auswirkungen von Übergewicht und Adipositas vor. So konnte eine prospektive Kohortenstudie im Rahmen der Framingham Heart Study eine Assoziation zwischen Übergewicht bzw. Adipositas und einer eingeschränkten Lebenserwartung zeigen¹⁹. Adams et al. konnten in ihrer großen prospektiven, insgesamt 527.265 Teilnehmer umfassenden Untersuchung zu BMI und Mortalität die starke Assoziation zwischen Adipositas und allgemeinem Mortalitätsrisiko zeigen²⁰:

...„obesity was strongly associated with the risk of death in both men and women in all racial and ethnic groups and at all ages.“

Die Deutsche Adipositas-Gesellschaft weist insbesondere auch auf Komorbiditäten und Komplikationen, wie auch die Assoziation mit dem Metabolischen Syndrom hin²¹:

„Übergewicht/Adipositas gilt als der wichtigste Promotor des Metabolischen Syndroms, welches mit einem hohen Atheroskleroserisiko assoziiert ist.“

Besteht bereits ein Typ 2 Diabetes, so kommt der Gewichtskontrolle eine besondere Bedeutung zu. In ihrem Review zu den Effekten einer Gewichtsabnahme bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren bei übergewichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes kommen Anderson et al. zu dem Schluss²²:

“Weight management may be the most important therapeutic task for most obese Type 2 diabetic individuals.“

Daousi et al. analysierten die Daten von 2721 Patienten mit Typ 2 Diabetes und stellten fest, dass adipöse Patienten mit Typ 2 Diabetes im Durchschnitt eine schlechtere Blutzucker-Einstellung, höheren Blutdruck und schlechtere Lipid-Profile aufwiesen als nichtadipöse Patienten²³. Sie kommen zu dem Schluss:

“Obesity is associated with significantly worse cardiovascular risk factors in this patient group“.

Die DDG stellt in ihren Leitlinien „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 “ fest²⁴:

„Die überwiegende Mehrheit der Patienten ist (...) übergewichtig.“

Dementsprechend wird (bei Übergewicht) eine Gewichtsreduktion als Therapieziel genannt.

In der Zusammenfassung der Beleglage im Vorbericht wird angegeben, dass sich in allen vom IQWiG berücksichtigten Studien zum Vergleich von Insulindetemir vs. NPH-Insulin unter NPH-Insulin eine signifikant höhere Gewichtszunahme dargestellt hat (S. 259). Es wird seitens des IQWiG jedoch angeführt, dass die „im Allgemeinen beobachtete Gewichtszunahme nach Einleitung oder Intensivierung einer Insulintherapie (...) zum großen Teil als ein Wiedererreichen des vor der Therapie infolge ungenügender Blutzuckereinstellung verlorenen Gewichts einzuschätzen“ sei. Die im Vorbericht zu dieser Thematik zitierte Quelle²⁵ verweist jedoch auf eine als „Letter“ veröffentlichte Arbeit der Review-Autorin selber²⁶, die methodisch wie inhaltlich kaum als generelle Referenz zu dieser Thematik dienen kann. Das Design (retrospektive Kohortenstudie) erfüllt kaum die vom IQWiG selbst formulierten Mindestanforderungen an belastbare klinische Studien. Weiterhin erfolgte ein Einschluss der Patienten nur, wenn mit Einleitung einer Insulintherapie die oralen Antidiabetika abgesetzt wurden, dies entspricht nicht generell den alltäglichen Gegebenheiten in der Praxis und muss hinsichtlich der Beurteilung des weiteren Gewichtsverhaltens kritisch gesehen werden. Zudem handelt es sich bei den Patienten um ausgesprochen schlecht eingestellte

Patienten mit einem mittleren HbA_{1c} von 10,9 % (bei Einleitung der Insulintherapie), die sich alleine in diesem Parameter deutlich von den Behandlungsgruppen der vorgelegten Studien zu Insulindetemir unterschieden. Gerade hinsichtlich der Abgrenzung einer etwaigen wünschenswerten Gewichtszunahme im Rahmen einer Stoffwechselverbesserung gegenüber einer nicht erwünschten Zunahme muss die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine im Durchschnitt deutlich besser eingestellte Studienpopulation stark angezweifelt werden. Weder Design noch Inhalt der o.a. Quelle sind in der Lage, die damit begründeten Aussagen ausreichend zu stützen.

Verschiedene Mechanismen werden im Zusammenhang mit einer Gewichtszunahme nach Einleitung bzw. Intensivierung einer Insulintherapie diskutiert. Insbesondere der Kalorienverlust infolge einer Glukosurie bei unzureichend eingestellter Stoffwechsellage muss hier angeführt werden, ist doch das Unterschreiten der Nierenschwelle nach Einleitung einer entsprechenden Therapie Ausdruck der angestrebten Stoffwechselverbesserung und sollte nicht als physiologische Angleichung an ein vor Stoffwechseldekompensation bestehendes individuelles Zielgewicht interpretiert werden.

Aber auch eine veränderte Nahrungsaufnahme in Reaktion auf erlebte bzw. befürchtete Unterzuckerungen, sowie Störungen der zentralnervösen Regulation von Hunger und Nahrungsaufnahme sind bedeutsam, führen diese Effekte doch zu einer primär unerwünschten Gewichtszunahme^{27,28,29}. Bedeutsam ist weiterhin die Tatsache, dass Patienten einer notwendigen Insulintherapie oftmals ablehnend gegenüberstehen, da sie eine entsprechende Gewichtszunahme erwarten^{27,30}. Die antizipierte Angst vor einer weiteren Zunahme des zumeist ohnehin zu hohen Körpergewichtes bei Einleitung einer eigentlich gebotenen Therapie kann hierbei zu einer relevanten Therapiebarriere mit der Folge einer weiterhin unzureichenden Stoffwechseleinstellung führen.

„Weight gain is often a major concern for many patients and (...) issues of weight gain as a result of insulin therapy must be addressed.“³⁰

Der beobachtete Gewichtseffekt unter Insulindetemir stellt sich konsistent in allen betrachteten Studien dar und realisiert sich bei unterschiedlichen HbA_{1c}-Ausgangsniveaus und z.T. deutlich unterschiedlichen HbA_{1c}-Senkungen im Studienverlauf. Weiterhin zeigt er eine Korrelation zu den BMI-Daten bei Studienbeginn im Sinne einer geringeren Gewichtszunahme mit zunehmendem Ausgangs-BMI (Kombination mit oralen Antidiabetika³¹) bzw. zunehmender Gewichtsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Basis-Bolus-Therapie³²). Zudem liegen mittlerweile Daten bei Typ 1 Diabetes vor, die über die vom IQWiG „für eine realistische Abschätzung der klinischen Relevanz“ geforderte Behandlungsdauer von 2 Jahren eine unter Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin signifikant geringere Gewichtszunahme zeigen³³.

Vor dem Hintergrund der referierten Daten sind die dokumentierten Gewichtseffekte als Zusatznutzen einer Therapie mit Insulindetemir anzuerkennen.

Aktueller Behandlungsstandard (DIG-Studie): Betrachtet man aktuelle Marktdaten, so ist für die basale Insulintherapie das Humaninsulin als Therapiestandard durch das Analoginsulin abgelöst worden. Die im Vorbericht zitierten Daten der DIG Studie³⁴ (S. 252 ff.) zu den Behandlungsoptionen und Therapieschemata sind nicht aktuell. Diese Daten sind zu einem Zeitpunkt erhoben worden, zu dem die Therapie mit langwirksamen Insulinanaloga sich gerade etablierte. Insulindetemir war zu dem Zeitpunkt der Erhebung in keiner Indikation auf dem Deutschen Markt zugelassen. Aktuellere Marktzahlen zeigen, dass in den letzten Jahren eine Verschiebung der Therapieschemata stattgefunden hat³⁵. 2007 wurden ca. 45% der OAD-Therapie-Versager bei einer Neueinstellung auf ein

Basalinsulin eingestellt und nur noch 20%, respektive 17%, erhalten eine konventionelle oder eine Basis-Bolus Therapie. Daten des IMS Disease Analyzer zeigen, dass die langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, gerade für die reine Basaltherapie, inzwischen zur Standardtherapie geworden sind³⁵. Inzwischen werden 67% der Patienten, die eine reine Basaltherapie erhalten, mit Analoginsulin behandelt. Demzufolge wird hier eine moderne etablierte Therapie mit einem veralteten Therapieschema verglichen.

Verringertes mitogenes Potenzial für Insulindetemir: Wenn man davon ausgeht, dass die Bewertung eines hypothetischen Schadenspotenzials relevant ist, dann müssen sich die vorhandenen Informationen in letzter Konsequenz als positives Nutzenverhältnis in der Bewertung wieder finden. EMEA und FDA treffen Zulassungsentscheidungen auf wissenschaftlicher Basis, wesentlicher Bestandteil ihrer Aufgabe ist die Bewertung des Schadenspotenzials. Obwohl die zitierten Aussagen der Zulassungsbehörden in Tabelle 1 S.6 des Vorberichts deutlich darstellen, dass für Insulindetemir von einem geringeren mitogenen Potenzial und daher von einem geringeren Schadenspotenzial im Vergleich zu Humaninsulin ausgegangen werden muss, spiegelt sich das positive Nutzenverhältnis nicht in der abschließenden Bewertung wider.

„Es wurde gezeigt, dass Insulin Detemir gegenüber Humaninsulin eine geringere Rezeptor-Bindungsaffinität und [...] geringeres mitogenes Potenzial besitzt.“(FDA, 2003; Vorbericht S. 6, Tab 1).

„Das mitogene Potenzial von Insulin Detemir scheint gegenüber Humaninsulin reduziert zu sein.“ (EMEA, 2004; Vorbericht S. 6, Tab 1).

Die Bewertung der Zulassungsbehörden findet sich auch in der Formulierung der Fachinformation zu Insulindetemir wieder:

„Präklinische Daten, (...) lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Rezeptoraffinitätsdaten und in-vitro-Mitogenitätstests erbrachten keinen Nachweis für ein erhöhtes mitogenes Potenzial im Vergleich zu Humaninsulin.“ (Fachinformation Levemir[®], Juni 2007²).

Der anerkannte medizinische Nutzen, wie auch der Schaden ist nicht anders darzustellen als abschließend durch die arzneimittelrechtliche Zulassung vorgegeben (siehe Zitat Grunds. Anmerkungen Punkt 1; BSG, vom 31.05.2006)³. Demzufolge muss die Bewertung der Zulassungsbehörden Berücksichtigung finden und darf nicht im Vorbericht grundsätzlich in Frage gestellt werden. Insofern muss der Hinweis auf ein verringertes Schadenspotenzial zu einer Bewertung zu Gunsten von Insulindetemir führen.

Minimal Important Difference (MID): Im Vorbericht (S. 171/ S.187) wird bemängelt, dass keine der Studien eine *Minimal Important Difference* (MID) für einige der verwendeten Messinstrumente angebe. Es ist richtig, dass es für verschiedene Messinstrumente im Bereich der *Patient Reported Outcomes* (PRO) einen validierten MID-Wert gibt. Richtig ist aber auch, dass dies nicht für alle Instrumente gefordert ist. Eine statistisch signifikante Änderung bzw. Verbesserung der Ergebnisse in einem PRO-Instrument, das gezielt Bereiche erfasst und abfragt, die explizit als wichtig und einflussreich von Patienten definiert wurden, ist per definitionem als relevant zu bewerten. Die hier verwendeten Instrumente wurden nach international anerkannten Standards (z.B.: FDA draft guideline für PRO¹²) in Zusammenarbeit mit Patienten

entwickelt. Clare Bradley, Entwicklerin des DTSQ Questionnaire stellt dazu eindeutig klar¹³:

„I agree that it can be helpful to consider the MID for clinical measures which are intermediate outcomes that may not be important outcomes for the patient in themselves but only in so far as they are predictors of other outcomes that are important (e.g. HbA1c measures of blood glucose in diabetes). With some PRO measures that ask about symptoms, health status or visual functioning without asking about the importance of the issue in question for the patient, it may also be useful to determine MID. However, a statistically significant difference on measures of treatment satisfaction that have been designed explicitly to measure issues of importance to patients (e.g. DTSQ) will necessarily be an important difference. So too will be a statistically significant difference on an individualised measure of the impact of a condition on quality of life, where the importance of an aspect of life for an individual's quality of life is part of the assessment...“

Demzufolge sind die im Vorbericht beschriebenen statistisch signifikanten Ergebnisse als für den Patienten relevant zu bewerten und der Zusatznutzen für diese Dimensionen ist anzuerkennen.

Hypoglykämiewahrnehmung: Auch für die Dimension der Hypoglykämiewahrnehmung (S. 207) konnten statistisch signifikant bessere Ergebnisse für beide Studien zu Insulindetemir gezeigt werden. Entsprechend der Aussage von Clare Bradley¹³ (siehe Punkt MID) ist diese Veränderung als relevant und klinisch signifikant zu betrachten. Die verbesserte Wahrnehmung der Hypoglykämien stellt eine der entscheidenden Dimensionen der Therapiezufriedenheit dar und untermauert die Ergebnisse der klinischen Daten. Die Tatsache, dass es für Patienten mit Problemen in der Wahrnehmung von Hypoglykämien strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme mit entsprechenden Zertifizierungen bzw. Anerkennungen (z.B. durch die Deutsche Diabetes-Gesellschaft oder das Bundesversicherungsamt) gibt, dokumentiert, dass eine auf der folgenden Aussage basierende Wertung praxisfremd ist und relevante Patientenbedürfnisse und Sicherheitsaspekte ignoriert:

„Da es sich nur um den Aspekt der Hypoglykämiewahrnehmung handelt, kann das Ergebnis nicht als ein Hinweis auf die Überlegenheit von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf die Therapiezufriedenheit angesehen werden.“ (Vorbericht S. 207).

Nichtberücksichtigungsrate: Die Kriterien, die üblicherweise auf die klinische Datenerhebung angewandt werden, lassen sich nicht in jedem Fall auf die Datenerhebung mit *Patient Reported Outcomes (PRO)*-Instrumenten übertragen, dies zeigt sich ganz deutlich in den Bestrebungen sowohl der FDA als auch der EMEA speziell für diesen Bereich geeignete Guidelines zu entwickeln. Es ist ein Problem, dass gerade das Ausfüllen von Fragebögen für chronisch kranke Patienten eine Belastung darstellt und häufig zu einer erhöhten Anzahl fehlender Daten führt. Eine Nichtberücksichtigungsrate von 17 % ist durchaus nicht unüblich und wird für den Bereich der PRO als geringe Nichtberücksichtigungsrate eher positiv gewertet. Nichtberücksichtigungsraten von über 25% sind im Bereich der PRO Instrumente keine Seltenheit:

"For example, the SAP can specify that a domain will be treated as missing if more than 25 percent of the items are missing; if less than 25 percent of the

items are missing, the domain score can be taken to be the average of the nonmissing items." (FDA draft guideline für PRO¹²).

Die hier im Vorbericht vorgebrachte Begründung kann deshalb nicht ausschlaggebend sein, ein statistisch signifikantes Ergebnis zu negieren. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Nichtberücksichtigungsraten zwischen den Gruppen vergleichbar sind.

Korrekturen zum Vorbericht:

S. 261, Zeile 2: Hier wird im Abschnitt zu Insulindetemir fälschlicherweise von Insulinglargin gesprochen.

S. 72, Absatz 2, Zeile 1: „Nur in Studie 1737 wurden“..., hier handelt es sich um die Studie 1373.

S. 113, Absatz 3, Zeile 6: ...„einer einmal täglichen Gabe von NPH-Insulin, jeweils“... Hier muss es heißen: ...„einer zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin, jeweils“... Sinngemäß muss es auf S. 136, Absatz 3, Zeile 2 heißen: ...„in zweimal täglicher Gabe, jeweils“...

Fazit:

Die vorliegenden Studien zu Insulindetemir in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 zeigen den Zusatznutzen des langwirksamen Insulinanalogons gegenüber Humaninsulin. Neben dem verbesserten pharmakodynamischen und -kinetischen Wirkprofil zeigen sich die verbesserten Produkteigenschaften vor allem in einer niedrigeren Rate von Hypoglykämien.

Zusätzlich wird mit Insulindetemir ein deutlich verbessertes Gewichtsmanagement ermöglicht, welches gerade in der Therapie des Typ 2 Diabetes eine wichtige Rolle spielt. Diese Eigenschaften führen in der Konsequenz dazu, dass auch Parameter zur Lebensqualität bessere Werte aufweisen als bei einer Therapie mit NPH-Insulin.

Obwohl das Verfahren der Nutzenbewertung insgesamt aus rechtlicher Sicht sehr kritisch zu bewerten ist, weil die gesetzlichen Änderungen seit dem GKV Wettbewerbsstärkungsgesetz keine Berücksichtigung gefunden haben, zeigen die vorliegenden Daten den Zusatznutzen von Insulindetemir. Dies wird durch die Fachinformation zu Insulindetemir bestätigt. Wenn die Kriterien der EMEA verwendet werden, die zur Bewertung im Sinne der Fachinformation geführt haben, muss das IQWiG die Überlegenheit der langwirksamen Insulinanaloga anerkennen.

¹ Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH; 26.07.2007 zum Berichtsplan „Auftrag A05-03; Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ Version 1.0 vom 27.06.2007

² Fachinformation Levemir[®], Juni 2007

³ Bundessozialgericht, Urteil vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R

⁴ Pressemitteilung – EPA – Brüssel/München (pts/10.04.2008/15:35) - "European Inventor of the Year 2008" URL: <http://ddp-direkt.de/portal/details.php?id=35418> ; www.epo.org/topics/news/2008/20080410.html (Internet-Zugriff: 23.04.2008)

⁵ Dornhorst A, Lüddeke HJ, Sreenan S on behalf of the PREDICTIVE Study Group. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE[™] study. Int J Clin Pract 2008; 62;4:659-665

⁶ Dornhorst A, Lüddeke HJ, Sreenan S et al. on behalf of the PREDICTIVE Study Group. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE[™] European cohort. Int J Clin Pract 2007;61:523-528

⁷ Dornhorst A, Lüddeke HJ, Koenen C et al. on behalf of the PREDICTIVE Study Group. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE[™]. Diab Obes Metab 2008;10:75-81

⁸ Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naïve or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. Diab Obes Metab 2007;9:418-427

⁹ Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Ther 2006;28:1569-1581

¹⁰ Rašlová K, Bogoev M, Raz I et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. Diab Res Clin Pract 2004;66:193-201

¹¹ Rašlová K, Bogoev M, Raz I et al. Corrigendum to "Insulin detemir and insulin aspart: A promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes" [Diabetes Research and Clinical Practice 66 (2004) 193-201]. Diab Res Clin Pract 2006;72:112

¹² Food and Drug Administration. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Draft guidance. February 2006. URL: www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/5460dft.pdf (Internet-Zugriff: 23.04.2008)

¹³ Bradley C. Feedback on the FDA's February 2006 draft guidance on Patient Reported Outcome (PRO) measures from a developer of PRO measures. Health Qual Life Outcomes 2006;4:78

¹⁴ American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diab Care 2005;28:1245-1249

¹⁵ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53

- ¹⁶ European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [Online]. 30.05.2002; URL: www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf (Internet-Zugriff: 23.04.2008)
- ¹⁷ Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB et al. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine Hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: A pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1735-1740
- ¹⁸ Robert Koch-Institut (Hrsg.). Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 16. Übergewicht und Adipositas. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. August 2003, geänderte Auflage 2005. ISBN 3-89606-144-5, ISSN 1437-5478
- ¹⁹ Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F et al. for NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32
- ²⁰ Adams KF, Schatzkin A, Harris T et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-778
- ²¹ Evidenzbasierte Leitlinie "Prävention und Therapie der Adipositas"; Stand: 25.05.2007; Hrsg.: Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
URL: www.dge.de/pdf/II/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf (Internet-Zugriff: 23.04.2008)
- ²² Anderson JW, Kendall CWC, Jenkins DJA. Importance of Weight Management in Type 2 Diabetes: Review with Meta-analysis of Clinical Studies. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:331-339
- ²³ Daousi C, Casson IF, Gill GV et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J* 2006;82:280-284
- ²⁴ Matthaehi S, Häring HU. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. DDG Praxisleitlinie. *Diabetologie* 2008;3 (Suppl 2):S157-S161
- ²⁵ Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diab Metab* 2005;31:4S51-4S56
- ²⁶ Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D et al. Insulin therapy does not itself induce weight gain in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2001;24:1849-1850
- ²⁷ Meece J. Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes. *Diab Educator* 2006;32:9S-18S
- ²⁸ Tschritter O, Hennige AM, Preissl H et al. Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir. *PLoS ONE* 2007;2:e1196
- ²⁹ Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes - causes, effects and coping strategies. *Diab Obes Metab* 2007;9:799-812
- ³⁰ Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obesity* 2002;26 (Suppl 3):S18-S24
- ³¹ Hermansen K, Davies M, Derezinski T et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diab Care* 2006;29:1269-1274
- ³² Räslová K, Tamer SC, Clauson P et al. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Invest* 2007;27:279-285

³³ Bartley PC, Bogoev M, Larsen J et al. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diab Med* 2008;25:442-449

³⁴ Ott P, Benke I, Köhler C et al. Praxis der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetikern im Rahmen der DIG- (Diabetes in Germany) Studie. *Diabetol Stoffw* 2006;1:366-373

³⁵ IMS Disease Analyzer; Interne Daten-Analyse; Complete Database Dataset September 2007; autorisiert durch IMS Health Frankfurt im April 2008