



AGPD

Arbeitsgemeinschaft für
Pädiatrische Diabetologie e.V.

www.diabetes-kinder.de

Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG zum Auftrag des GBA zur Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Auftrag A05/02

Vorbemerkung:

Das IQWiG zieht in seinem Vorbericht das Fazit, dass es nach den Auswahlkriterien des IQWiG keine auswertbare Datengrundlage für eine Nutzenbewertung einer Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes gibt.

Für die kurzwirksamen Insulinanaloga Insulin Aspart¹ und Insulin Glulisin² liegen auch für die pädiatrische Altersgruppe Daten vor, die belegen, dass es sich in dieser Altersgruppe bei den kurzwirksamen Analoga gegenüber Normalinsulin um unterschiedliche Präparate mit einem unterschiedlichen pharmakokinetischen und –dynamischen Profil handelt.

Schnellwirkende Analoga werden bevorzugt bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, aber auch bei sehr jungen Kindern mit Diabetes in Deutschland eingesetzt³. Dabei ist eine lineare Zunahme der Verwendung von kurzwirksamen Analoga zu sehen (2000: 20%; 2005: 43% der pädiatrischen Patienten), so dass von einer Änderung der gegenwärtigen Erstattungspraxis mindestens die Hälfte aller Kinder und Jugendlichen mit Diabetes in Deutschland betroffen wären. Dies gilt insbesondere auch bei der Insulinpumpentherapie, die zunehmend bei pädiatrischen Patienten eingesetzt wird und mit der sich gegenwärtig ca. 10% der rund 25.000 Kinder und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes behandeln.

In der Nutzenbewertung kommt die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie daher zu grundsätzlich anderen Bewertungen als der Vorbericht des IQWiG. Dies liegt einerseits an methodischen Fehlern bei der Bewertung der vorhandenen Studien sowie andererseits an einer inadäquaten Methodik.

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Die Datengrundlage ist im Vorbericht durch Anwendung nicht sachgerechter Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung beeinträchtigt.

¹ Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. Eur J Pediatr. 2000 Jul;159(7):483-8.

² Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2005 Sep;28(9):2100-5.

³ R. W. Holl, R. Stachow, K.-P. Otto, A. Thon, W. Hecker, A. Dapp, U. Krause, M. Grabert, A. Klinghammer, E. Schober für die DPV-Wiss-Initiative Trends in der Insulintherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes von 1995 bis 2005: Daten der DPV-Initiative. Diabetologie und Stoffwechsel 2006; 1: 252-260

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Notwendigkeit des Spritz-Ess-Abstands (SEA)

Der Vorbericht konstatiert auf Seite 101 „Die Frage, ob ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung von Humaninsulin zwingend erforderlich ist, aber für kurzwirksame Insulinanaloge entfallen kann, ist für die Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse von zentraler Bedeutung“. Gerade angesichts der häufig nicht vorhersehbaren Nahrungsaufnahme von Kindern hat sich eine postprandiale Gabe von kurzwirksamen Analogon sowohl bei Schulkindern^{4,5} wie auch bei Kleinkindern bewährt und wird in einer Studie bei 2- bis 6-jährigen Kindern einer präprandialen Gabe von Humaninsulin von den Eltern signifikant bevorzugt⁶. Die Einhaltung eines Spritz-Essabstandes nach Humaninsulin ist aufgrund seines verzögerten Wirkeintritts auch bei Kindern weltweit akzeptierte gängige Praxis⁷.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität nicht im Einklang mit international üblichen Vorgehensweisen

Der fehlende Einschluss der verschiedenen pädiatrischen Studien wiegt aus Sicht der Kinderärzte besonders schwer. Bis zu zwei Drittel aller verwendeten Medikamente werden ohne Zulassung und spezielle Klinische Prüfung für Kinder eingesetzt. Das heißt: Im Gegensatz zu den kurzwirksamen Analogon sind viele Substanzen hinsichtlich ihrer Dosierung, Wirkung und möglichen Nebenwirkungen bei Kindern noch nicht gezielt untersucht worden.

Neben dem limitierten Marktpotential für Arzneimittel in der Pädiatrie bestehen jedoch weitere praktische Probleme bei der Arzneimittelprüfung bei Kindern, die Arzneimittelhersteller davon abhalten, Arzneimittelprüfungen an Kindern vorzunehmen.

Hierzu gehören

- unvorhersehbare Arzneimittelreaktionen,
- nicht erkennbare Spätfolgen,
- schwer vorherzusagende Dosis-Wirkungs-Beziehungen,
- mediko-legale und ethische Problemen bei der Durchführung von Arzneimittelprüfungen bei nicht einwilligungsfähigen Patienten,
- fehlende oder unzureichende Expertise beim Personal in Kliniken und Praxen zur Arzneimittelprüfung nach international anerkannten Richtlinien (Good Clinical Practice/International Conference of Harmonisation, GCP/ICH) sowie
- eine fehlende Infrastruktur für die multizentrische Arzneimittelprüfung in der Pädiatrie.

Daher verdienen die bereits durchgeführten pädiatrischen Studien bei allen Limitationen eine besonders gründliche Prüfung auf klinische Relevanz. Der Nichteinschluss irgendwelcher pädiatrischer Studienergebnisse bleibt daher völlig unverständlich.

Im Ergebnis steht die Nutzenbewertung des IQWiG im Widerspruch zu evidenzbasierten internationalen Leitlinien und Bewertungen. Zum Beispiel kommt der kanadische Bericht CCOHTA⁸ unter Berücksichtigung von 5 Studien mit 1369 pädiatrischen Patienten in der Metaanalyse zu einer signifikanten Reduktion der Hypoglykämien bei kurzwirksamen Analogoninsulinen auch bei pädiatrischen Patienten.

Das englische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) kommt in seinem Bericht (full guideline S. 17)⁹ auch zur Empfehlung einer postprandialen Gabe kurzwirksamer Analogon besonders bei kleinen Kindern mit unvorhersehbarer Nahrungsaufnahme.

⁴ Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensen LH; ANA 1200 Study Group. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2359-64.

⁵ Tupola S, Komulainen J, Jääskeläinen J, Sipilä I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18(8):654-8.

⁶ Danne T, Odendahl R, Naeke A, Schimmel U, Szczepanski R, Moeller J, et al. Postprandial insulin aspart is preferred to preprandial human insulin by parents of preschool children with type 1 diabetes [poster]. 65th Annual Scientific Sessions; 2005 Jun 10-14; San Diego. Poster no 2765-PO. Available: <http://scientificsessions.diabetes.org> (accessed 2006 Aug 12).

⁷ ISPAD Consensus Guidelines im Netz: <http://www.d4pro.com/diabetesguidelines/> (Seite 40): Short-acting (soluble, regular) insulin is used as an essential component of most daily replacement regimens as pre-meal bolus injections in basal-bolus regimens (20–30 min before meals)

⁸ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) <http://dev.ccohta.ca/> final draft July, 2006

⁹ NICE: Type 1 Diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults September 2004, ISBN 1-84257-622-4

Auch die Australischen Pädiatrischen Guidelines kommen zu einer Empfehlung der Verwendung kurzwirksamer Analoga für Kinder mit Typ 1 Diabetes¹⁰, ebenso die Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft¹¹.

3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Grundsätzlich ist in Frage zu stellen, ob ein langfristiger Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga und Normalinsulin in der pädiatrischen Basis-Bolus-Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus wissenschaftlich sinnvoll und ethisch vertretbar ist. Ziel ist die Vermeidung von Spätkomplikationen durch eine im Tagesverlauf normnahe Blutzuckereinstellung. Die Zielerreichung gelingt besser mit Insulinen, die den physiologischen Wirkungseintritts- und -dauerkinetiken angepasst sind. Die kurzwirksamen Analoga sind mit ihrem zeitlichen Wirkungsprofil besser als unverändertes Humaninsulin geeignet, die Insulinspiegel nach Mahlzeiten bei gesunden Kindern nachzuahmen. Angesichts der unterschiedlichen Wirkungskinetik ergeben sich besonders bei pädiatrischen Patienten je nach Tagesablauf und Situation Einsatzmöglichkeiten beider Insulinsorten im Verlaufe des gleichen Tages. Beispielweise setzen viele Kinder am Morgen Normalinsulin ein, weil damit gleichzeitig für das Frühstück und das (vorhersehbare) Pausenbrot in der 1. Schulpause mit nur einer Insulin-Injektion behandelt werden kann. Im Gegensatz dazu werden andere Mahlzeiten des Tages mit weniger planbarer Kohlenhydratmenge und Zeit eher mit kurzwirksamen Analoginsulin abgedeckt. Insofern sind auch pädiatrische Langzeitstudien mit einem Vergleich beider Insuline gegeneinander schwierig, da häufig beide Arten des Bolusinsulins komplementär und nicht alternativ eingesetzt werden. Diese sich bereits mit gesundem Menschverstand ergebenden Vorteile kurzwirksamer Analoga werden in anderen Bewertungen, wie dem kanadischen CCOHTA, aufgeführt.¹²

Wie schon bei der Bewertung kurzwirksamer Insuline bei Typ 2-Diabetes berücksichtigt der Vorbericht ausschließlich randomisierte Studien mit international unüblichen Ausschlusskriterien, so dass keine pädiatrischen Studien bei insgesamt 1293 Veröffentlichungen berücksichtigt werden. Dies widerspricht dem Grundsatz der evidenzbasierten Medizin, die jeweils beste verfügbare Evidenz zu nutzen, und unterscheidet das Vorgehen dieses Berichtes bemerkenswerter Weise von dem ebenfalls jüngst veröffentlichten Vorbericht zur Knochenmarktransplantation bei Leukämien.

Es bleibt unbegründet, weshalb das IQWiG bei zwei praktisch gleichzeitig bearbeiteten Bewertungsaufträgen diese zentrale Festlegung uneinheitlich trifft. Die Anwendung des international anerkannten Prinzips der Einbeziehung der besten verfügbaren Evidenz hätte den Einschluss weiterer Studien bewirkt und wie bei NICE, Cochrane und CCOHTA letztendlich zu einer positiven Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes geführt.

Anzahl der eingeschlossenen Studien

Institution	Kinder und Jugendliche
IQWiG 2006	0
Cochrane 2006	5
CCOHTA 2006	8
NICE 2004	7

¹⁰ APEG: Clinical Practice Guidelines for Type 1 Diabetes in Children and Adolescents, ISBN Online 0642826307, Seite 63

¹¹ Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N; American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005 Jan;28(1):186-212: „Children with diabetes often require multiple daily injections of insulin, using combinations of rapid-, short-, intermediate-, or long-acting insulin before meals and at bedtime to maintain optimal blood glucose control. If a large snack is consumed between meals, as often occurs in adolescents in the late afternoon, an extra injection of a rapid-acting insulin may be necessary.”

¹² “In terms of convenience of use, a major theoretical and demonstrated advantage of the short-acting analogs is their quick onset of action allowing their administration immediately before a meal, rather than 30 to 45 minutes before, as with conventional insulin. Furthermore, in younger children, administration of these analogs immediately following a meal has been shown to cause no deterioration in control compared with conventional insulin.⁴⁰ This may be especially advantageous in the youngster with erratic food intake patterns. This feature alone makes insulin analogs significantly more convenient than the alternatives.”

Darüber hinaus sind die Eigenschaften der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Routineversorgung nicht zutreffend erfasst worden. So werden diese besonders auch bei Insulinpumpenträgern und bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. In einer Zusammenstellung von 1086 Kinder und Jugendlichen, die in Europa mit einer Insulinpumpentherapie behandelt wurden, verwendeten fast alle pädiatrischen Patienten kurzwirksame Analoga:

Alter	N	Insulin Aspart	Insulin Lispro	Normalinsulin
Unter 6 Jahre	143	87 (61%)	52 (36%)	4
6 bis 12 Jahre	325	197 (60%)	127 (39%)	1
13 bis 18 Jahre	608	296 (49%)	310 (51%)	2

Verwendung kurzwirksamer Insulinanaloga bei CSII bei Kindern¹³

Berücksichtigt man, dass diese Kinder im Durchschnitt 6,5 mal am Tag einen Insulin-Bolus abgaben und Kinder mit häufigerer Bolusgabe ein signifikant besseres HbA1c aufwiesen, so wird deutlich, dass allein schon wegen der Wirkdauer von Normalinsulin eine so flexible Insulintherapie wegen der Überlappung der Insulinwirkung aufeinanderfolgender Insulingaben schwer möglich sein würde.

Weil vorhandene Studien mit Kindern, Jugendlichen und bei Trägern einer Insulinpumpe gänzlich unberücksichtigt geblieben sind, weist der Abschlussbericht auch deshalb große Erkenntnislücken auf. Die Ursache der Nichtberücksichtigung dieser Studien ist neben der Betrachtung ausschließlich randomisierter Untersuchungen der zusätzliche Ausschluss aller Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen. Dies widerspricht der etablierten Vorgehensweise der Zulassungsbehörden und auch des NICE, die für die Bewertung kurzwirksamer Insulinanaloga in Ihren Berichten aus den Jahren 2004 bis 2006 jeweils eine Mindest-Studiendauer von 4 Wochen vorgeben.

Widersprüchlich ist, dass im Vorbericht einerseits Evidenz der höchsten Stufe für den Nutznachweis gefordert wird, an anderen Stellen aber Studienergebnisse in die Bewertung einbezogen werden, die den o.g. Kriterien nicht entsprechen, u.a. eine Studie mit einer Studiendauer von einem Tag¹⁴. Wenn Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden, dann sind diese für den gesamten Bericht einheitlich anzulegen. Das Gebot der Standardisierung wird erneut in eklatanter Weise missachtet und führt zu Bewertungsergebnissen, die nicht im Einklang mit Resultaten anderer Untersuchungsgruppen stehen.

Bewertung amtlicher Texte erforderlich

Es ist sehr zu begrüßen, wenn zunehmend Texte aus amtlichen Dokumenten in die IQWiG-Nutzenbewertung einfließen. Die Übereinstimmung der grundsätzlichen Aussagen mit den amtlichen Referenzdokumenten ist vom IQWiG herzustellen.

In der Anlage 7 der 9.RSA-ÄndV vom 18. Februar 2004 zu §§ 28b bis 28g wird zu 1.7.2 Therapie (Kinder und Jugendliche) festgestellt:

Das Risiko, Hypoglykämien zu erleiden, ist bei kleinen Kindern höher. Bei Kindern ist bekanntermaßen die Nahrungsaufnahme teilweise nicht vorherzusehen und nicht planbar. Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung anstelle des als vorrangig anzuwendenden Human-Insulins Insulin-Analoga verordnet werden sollen, ist der Patient bzw. die Eltern darüber zu informieren (informed consent), dass derzeit für Insulin-Analoga noch keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Er ist darüber zu informieren, ob für das jeweilige Insulin-Analogon Daten zur besseren Wirksamkeit vorliegen. Dies ist bisher nachgewiesen für kurzwirksame Insulin-Analoga bei Pumpentherapie.... Die postprandiale Verabreichung von Insulin, z. B. kurzwirksame Analoga, kann bei Kindern sinnvoll sein.“

Die für die Ausformulierung und Begründung der RSA-ÄndV herangezogenen Studien sind vom IQWiG aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen worden.

¹³ Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Phillip M and the The PedPump Study Group. The PedPump Study: A Low Percentage of Basal Insulin and More Than Five Daily Boluses Are Associated with Better Centralized HbA1c in 1086 Children on CSII from 17 Countries (Abstract). Diabetes 2005; 54 (Suppl. 1): A 453.

¹⁴ Rassam AG, Zeise TM, Burge MR, Schade DS. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. Diabetes Care. 1999 Jan;22(1):133-6.

Fazit

Kurzwirksame Analoga werden gegenwärtig von fast 15.000 Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland eingesetzt. Patientenrelevante Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 sind auf mehreren Beurteilungsebenen mittels dem jeweiligen Standard nach Meinung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie entsprechenden klinischen Studien wissenschaftlich belegt worden. Diese Einschätzung deckt sich auch mit der Erfahrung praktisch tätiger Kinderdiabetologen, der Patienten und ihrer Eltern. Diese Gruppen sind bisher nur unzureichend von der Systematik des IQWiG erfasst worden. Sowohl hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Insulinpumpentherapie, Kleinkinder), der Anwendung (verkürzter Spritz-Ess-Abstand, kürzere Wirkdauer, postprandialer Blutzuckerlauf) als auch im Bereich der Therapiezufriedenheit ergeben sich nach Einschätzung des Pharmakotherapieausschusses der Deutschen Diabetes Gesellschaft relevante Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga bei pädiatrischen Patienten mit Typ 1 Diabetes.

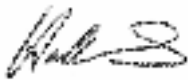
Die Arbeitsmethodik und insbesondere die willkürliche Wahl der Einschlusskriterien und die einseitige Interpretation des IQWiG führen dazu, dass der reale Zusatznutzen im Vergleich zum Humaninsulin bei Kindern nicht erkannt werden kann. Vordringlich bei der Erarbeitung des Abschlussberichtes ist es, die Ein- und Ausschlusskriterien den international üblichen Standards in der Arzneimittelbewertung anzupassen. Unter geänderten Arbeitsvorgaben werden die Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ 1-Diabetes dann auch für Kinder und Jugendliche sichtbar.

Fraglos sind weitere längerfristige Studien zu fordern. Dennoch gibt es schon aus heutiger Sicht sehr gute Argumente für den Einsatz von Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes mellitus. Die Vorstandsmitglieder der AGPD setzen diese Insuline bei vielen ihrer Patienten regelmäßig und mit gutem Erfolg aus oben genannten Gründen ein.

Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie wird sich bemühen, eine breite internationale und nationale wissenschaftliche Diskussion über den Bericht des IQWiG anzuregen, damit Menschen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland nicht durch international unübliches wissenschaftliches Vorgehen Nachteile gegenüber Patienten in anderen Ländern haben. Bei der kürzlich stattgefundenen 32. Jahrestagung der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD, www.ispad.org) hat der inzwischen in einer englischen Übersetzung vorliegende Bericht Unverständnis für das deutsche Vorgehen unter der internationalen kinderdiabetologischen Kollegen ausgelöst.

Ein autorisierter Vertreter der AGPD steht Ihnen für die Anhörung zur Verfügung.

Für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft.



Prof. Dr. med. Paul-Martin Holterhus
UKSH, Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Pädiatrische Endokrinologie und
Diabetologie
Schwanenweg 20
24105 Kiel
Tel: 0431 / 597-3959
holterhus@pediatrics.uni-kiel.de



Prof. Dr. med. Thomas Danne
(Sprecher der AGPD)
Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche
Kinderkrankenhaus auf der Bult
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
Tel.: 0511 / 81 15 340
Fax; 0511 / 81 15 344
E-Mail: danne@hka.de