



***Gemeinsame Stellungnahme
der Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie (AGDT)
der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und
diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe***

***zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG im Auftrag des G-BA
zur „Kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (CGM)
mit Real-time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“
(Auftrag D12-01, Version 1.0, Stand 18.04.2013)***

Nach gründlicher Durchsicht des vorläufigen Berichtsplans haben wir Kommentare zu folgenden Punkten:

Fehlende Trennung zwischen Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus

Im Titel des Berichtsplans und im Text wird vom Einsatz von „Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“ gesprochen (z.B. Punkt 4.1.1). Wenn der Einsatz bei Patienten mit Insulintherapie bewertet werden soll, ist nach unserer Ansicht eine klare Trennung zwischen Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes notwendig, insbesondere deshalb, weil es nur wenige Studien gibt, die gezielt CGM bei insulinpflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht haben (1).

Kombination CGM mit Insulinpumpen

Sowohl im Titel als auch im Text des Berichtsplans wird darauf verwiesen, dass die im Auftrag des G-BA durchgeführte Bewertung auf CGM fokussiert erfolgen soll. Die Kombination von CGM mit einer Insulinpumpentherapie im Sinne eine Gerätekombination wird dabei nicht erwähnt, obwohl die Kombination der diagnostischen Option CGM mit der therapeutischen Option CSII die aktuell flexibelste

So erreichen Sie uns:

diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe • Reinhardtstr. 31 • 10117 Berlin
Tel.: +49 (0)30 201 677-0
info@diabetesde.org • www.diabetesde.org • www.deutsche-diabetes-hilfe.de

Möglichkeit der Diabetestherapie ist (5). Sie ist ein wichtiger

(Zwischen-)Schritt für eine zukünftige technische „Heilung“ des Diabetes durch eine „Künstliche Bauchspeicheldrüse“ (Artificial Pancreas). Hierbei ist die Entwicklung in den letzten Jahren so weit vorangeschritten, dass aktuell erste Studien laufen, bei denen die Patienten entsprechende Artificial Pancreas (AP)-Systeme unter Alltags-Bedingungen nutzen. Damit kann nach unserer Einschätzung erstmalig mit einer gewissen Sicherheit behauptet werden, dass solche AP-Systeme im Zeitraum von wenigen Jahren für die alltägliche Nutzung verfügbar sind (2). Die laut Berichtsplan anstehende Bewertung soll sich jedoch auf CGM *per se* fokussieren, ein Ansatz, der in Anbetracht der raschen Entwicklungsgeschwindigkeit bei den verschiedenen Kombinationen von CGM und CSII hin zu einem AP-System zu kurz greift. Die bisher zu der Thematik verfügbaren Studien betreffen dadurch mehrheitlich auch die Anwendung von CGM im Rahmen der CSII (SuP).



Diagnostische vs. therapeutische Betrachtungsweise

Wie in unserer Stellungnahme von Dezember 2012 für den G-BA detailliert ausgeführt, ist CGM eine diagnostische Option. Mittels dieser Technik kann keine Änderung in der aktuellen Stoffwechselkontrolle *per se* erfolgen, wie die bei einem antidiabetischen Medikament der Fall ist. Eine Intervention auf den von dem CGM-System angezeigten Glukosewert (und die Trendinformation) kann nur durch den Nutzer als Reaktion erfolgen; dabei sollte vor einer Therapieänderung das Ergebnis der CGM-Messung durch eine kapilläre Blutzuckerselbst-Messung bestätigt werden. Unserer Ansicht nach sollte dieser fundamentale Unterschied im Berichtsplan adäquat berücksichtigt werden, d.h. die Beurteilung sollte adäquat für eine diagnostische Option sein und nicht nur die Adjustierung einer therapeutischen Betrachtungsweise sein. Auf diesen Aspekt gehen wir im Folgenden noch detaillierter ein.

So erreichen Sie uns:

diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe • Reinhardtstr. 31 • 10117 Berlin
Tel.: +49 (0)30 201 677-0
info@diabetesde.org • www.diabetesde.org • www.deutsche-diabetes-hilfe.de

Zielgrößen bzw. „Patientenrelevante Endpunkte“

In den Aussagen auf Seite 4 zum Ziel der Untersuchung wird auf eine Nutzenbewertung von CGM im Vergleich zu anderen Messverfahren hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte abgehoben. Die im vorläufigen Berichtsplan aufgeführten Endpunkte (s. 4.1.3 auf Seite 6) sind jedoch für Therapeutika adäquat. Nach unserer Ansicht ist es nicht sinnvoll, den Nutzen von CGM hinsichtlich eines Effektes bei harten Endpunkten wie Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität/Morbidität und Vorteilen bei diabetesbedingten Folgeerkrankungen zu bewerten. Dazu gibt es keine entsprechenden Studien und es wird auch keine geben, weil viele der aufgelisteten Endpunkte in den CGM-relevanten Studien überhaupt nicht evaluiert wurden. Die Auswahl der zu evaluierenden Endpunkte sollte auf solche Endpunkte fokussieren (z.B. HbA1c und Hypoglykämiefrequenz), bei denen die Verwendung einer diagnostischen Information in therapeutische Interventionen durch entsprechend geschulte Patienten erfolgt; CGM *per se* hat ja keine therapeutische Wirkung. Der „Erfolg“ von CGM hängt kritisch sowohl von der Güte der Schulung der Patienten, der Qualifikation und Erfahrung des Diabetesteam als auch von den verwendenden therapeutischen Algorithmen ab. Wie im Berichtsplan zutreffend ausgeführt, können die beiden Zielgrößen Hypoglykämien und HbA1c-Wert nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie in direktem Zusammenhang stehen. Der HbA1c-Wert soll dabei zur Interpretation der Hypoglykämien herangezogen werden; außerdem gilt es, die Lebensqualität zu berücksichtigen. Die Anzahl von Studien, bei denen CGM bei Patienten mit bekannten Hypoglykämieproblemen eingesetzt wurde, ist leider sehr begrenzt. Von den randomisierten kontrollierten Studien berücksichtigten nur zwei Studien Patienten mit niedrigem HbA1c-Wert und konnten damit einen zu erwartenden Vorteil durch die Abnahme von Hypoglykämien herausarbeiten (7, 8).

Die Nutzung von CGM führt im Alltag der Patienten nicht nur bei diesen selbst zu einer nachweislich erhöhten Sicherheit wegen der weitgehenden Vermeidung des Auftretens von Hypoglykämien, dies ist auch für die Angehörigen von erheblicher Bedeutung. So müssen Eltern von Kindern mit Diabetes nicht mehr allnächtlich aufstehen und den



So erreichen Sie uns:

diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe • Reinhardtstr. 31 • 10117 Berlin
Tel.: +49 (0)30 201 677-0
info@diabetesde.org • www.diabetesde.org • www.deutsche-diabetes-hilfe.de

Blutzucker bei ihren schlafenden Kindern messen. Die bei

Patienten und Angehörigen unterschiedlich ausgeprägten Ängste vor einer Hypoglykämie können dazu führen, dass Patienten keine Optimierung ihrer Stoffwechselkontrolle anstreben. Diesbezüglich liefert die Kombination von CGM und CSII eine neue Option mit der Unterbrechung der automatischen Insulinzufuhr bei Gefahr bzw. Erreichen einer Hypoglykämieabschaltswelle.



Studientypen

Es ist unbestritten, dass für die Bewertung jeder Maßnahme, sei sie diagnostisch oder therapeutisch, RCTs durchgeführt werden sollten. Wenn es jedoch um das Studiendesign und die Angemessenheit der jeweiligen Fragestellung geht, müssen klare Unterschiede zwischen diagnostischen und therapeutischen Studien gesehen werden. So ist es beispielsweise prinzipiell nicht möglich, CGM-Studien verblindet durchzuführen, da ja nur bei Zur-Verfügung-Stellung der CGM-Daten eine therapeutische Intervention erfolgen kann. Wie bereits ausgeführt, liegt in der Motivation des Patienten zur Umsetzung der angebotenen Information in eine therapeutische Aktion der entscheidende Faktor dafür, dass CGM überhaupt einen Nutzen aufweisen kann (5). Wenn Patienten das CGM-System nicht tragen (= unzureichende Nutzungsdauer) oder die erhaltenen Informationen nicht umsetzen, kann auch keine Verbesserung bei Endpunkten erreicht werden. Daher sind einerseits die Patientenschulung und andererseits das Aufrechterhalten der Motivation entscheidende Parameter. Dies sollte für den zu erstellenden Bericht, der nur RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur einbeziehen will, berücksichtigt werden.

In 4.4.2 wird auf Meta-Analysen hingewiesen, von denen es bei CGM mittlerweile eine ganze Reihe gibt, unter anderem ein Cochrane-Review. Eine Reihe von den in dieser Stellungnahme angesprochenen Aspekten bei der Durchführung und Auswahl von CGM-Studien für solche Meta-Analysen führt zu interessanten Unterschieden bei den Endaussagen dieser Meta-Analysen. Wir möchten hier nur auf eine methodisch sehr aufwändige und aussagestarke Studie verweisen, die über die sonst übliche

So erreichen Sie uns:

diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe • Reinhardtstr. 31 • 10117 Berlin
Tel.: +49 (0)30 201 677-0
info@diabetesde.org • www.diabetesde.org • www.deutsche-diabetes-hilfe.de

Zusammenstellung der Endpunktwerte hinausgeht und die

individuellen Patientendaten berücksichtigt (3).

Den Hinweis bei 4.1.5, dass nur Studien eingeschlossen werden, die eine Mindestdauer von 24 Wochen aufweisen, ist aus wissenschaftlicher Sicht nachvollziehbar, um den Ausschluss eines Studieneffektes zu gewährleisten; dieser wird durch eine Kontrollgruppe nur teilweise erfasst.

Dies führt aber dazu, dass systematisch eine Reihe von relevanten Studien ausgeschlossen werden. Dies sollte bei 4.1.7 berücksichtigt werden, wie bei den Einschlusskriterien E1 und E2 in Tab. 1 (S. 14, Berichtsplan) sollte eine gewisse Flexibilität bei der Studiendauer erfolgen. Man beachtete, dass in der Tabelle 1 bei E7 der Ausdruck „Behandlungsdauer“ steht, hier ein nicht adäquater Ausdruck. Wir schlagen stattdessen vor, den Begriff „Nutzungsdauer“ zu verwenden.

Bei der Betrachtung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse (s. 4.3 auf Seite 10) sollte die nicht mögliche Verblindung bei CGM-Studien berücksichtigt werden. Es scheint so, als ob hier nicht adäquate Ansätze von Medikamentenstudien übernommen worden sind.

Dynamik der technischen Entwicklung von CGM-Systemen

Während ein Medikament über viele Jahre hinweg praktisch unverändert so verwendet wird, wie es zugelassen wurde, ist die Situation bei vielen Medizinprodukten eine völlig andere. In dem vorläufigen Berichtsplan kommt ein unserer Meinung nach essentiell wichtiger Aspekt nicht zum Ausdruck: Bedingt durch die rasche technische Weiterentwicklung der CGM-Systeme (mit einem Intervall von ca. 1,5 Jahren kommen neue Systeme auf Markt) kann die Leistungsfähigkeit der aktuell verfügbaren Systeme nicht mehr mit denen von vor zehn Jahren verglichen werden. Dabei geht es nicht nur um die eigentliche Messgenauigkeit, die gerade im hypoglykämischen Blutglukosebereich deutlich gesteigert wurde, sondern auch um die Größe der Geräte, um deren Anwenderfreundlichkeit/Tragekomfort und um die heute verfügbaren Algorithmen zur Vorhersage einer Hypoglykämie.



So erreichen Sie uns:

diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe • Reinhardtstr. 31 • 10117 Berlin
Tel.: +49 (0)30 201 677-0
info@diabetesde.org • www.diabetesde.org • www.deutsche-diabetes-hilfe.de

Dies führt dazu, dass die CGM-Systeme, die in älteren Studien

evaluiert wurden, mittlerweile überhaupt nicht mehr auf dem Markt sind.

Eine Zusammenfassung von Studien, bei denen CGM-Systeme mit sehr unterschiedlicher Leistungsfähigkeit eingesetzt wurden zu einer gemeinsamen Nutzenbewertung, ist deshalb unserer Ansicht nach nicht zielführend. Es sollten in eine solche Analyse nur Studien aus den letzten Jahren aufgenommen werden, um der dargelegten Dynamik der Entwicklung Rechnung zu tragen.



Zusammenfassung

Die vom G-BA initiierte Beurteilung der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit sowie des therapeutischen Nutzens von CGM kann unserer Ansicht nach nur sinnvoll erfolgen, wenn die von uns in dieser Stellungnahme dargelegten Aspekte im endgültigen Berichtsplan berücksichtigt werden. Wir stimmen dem im Abschlusssatz auf Seite 13 ausgeführten Gedanken zu, dass die Indikation zur Nutzung von CGM (= Beleg eines Zusatznutzens) aktuell auf spezielle Subgruppen von Patienten eingeschränkt werden sollte, für die entsprechende Belege vorliegen; dementsprechend hat die AGDT in einem Konsensuspapier Indikationen dargelegt (4). Im gleichen Sinne wird konzidiert, dass es mehr CGM-Studien mit einer längeren Studiendauer geben sollte (4).

Für die AGDT, die DDG und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe

Prof. Dr. Lutz Heinemann
Vorstand
Arbeitsgemeinschaft
Diabetologische Technologie
der DDG (AGDT)

PD Dr. E. Siegel
Präsident
Deutsche Diabetes-
Gesellschaft (DDG)

PD Dr. Christian Berg
Stellv. Vorstandsvorsitzender
diabetesDE – Deutsche
Diabetes-Hilfe und
Deutsche Diabetes-Hilfe –
Menschen mit Diabetes
(DDH-M)

M.Sc. Lars Hecht
Vorstand
diabetesDE – Deutsche
Diabetes-Hilfe

So erreichen Sie uns:

diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe • Reinhardtstr. 31 • 10117 Berlin
Tel.: +49 (0)30 201 677-0
info@diabetesde.org • www.diabetesde.org • www.deutsche-diabetes-hilfe.de

Anlagen:

- a. Stellungnahme der AGDT für G-BA von Dezember 2012
- b. Publikation der AGDT zu CGM (deutsch)
- c. Publikation der AGDT zu CGM (englisch)
- d. Publikation zu Round Table-CGM



Reference List

1. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM: Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35:32-38, 2012
2. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, Allen JM, Elleri D, Xing D, Kollman C, Nodale M, Murphy HR, Dunger DB, Amiel SA, Heller SR, Wilinska ME, Evans ML: Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ* 342:d1855, 2011
3. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ: Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 343:d3805, 2011
4. Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A: Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *J Diabetes Sci Technol* 7:500-519, 2013
5. Langendam A, Luif YM, Hoofstede L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ: Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Review* 2012 Jan 18;1:CD008101. DOI:10.1002/14651858.CD008101.pub2
6. Beck RW for JDRF CGM Study Group: The effect of continuous glucose monitoring in well controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1378-83
7. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800

So erreichen Sie uns: