Dr. Thomas M. Zimmermann

# Surrogate und Endpunkte bei Diabetes mellitus


## Zusammenfassung

Bei Diabetes mellitus handelt es sich um eine der häufigsten Erkrankungen, von denen in Deutschland rund 9% der erwachsenen Bevölkerung (GEDA-Studie 2009: 9,3% Frauen, 8,2% Männer) betroffen sind (vgl. RKI (2011), S.2). Die Diskussion um Surrogate und Endpunkte hängt (un)mittelbar mit der Frage nach patientenrelevanten Endpunkten und Patientenpräferenzen zusammen. Am Beispiel des HbA1c werden dabei zunächst die Positionen wesentlicher Institutionen (FDA, EMA, DDG, EASD ) zur Blutzuckerkontrolle dargestellt. Im Anschluss folgt eine Übersicht über die bisherigen IQWiG-Berichte zu Diabetes mellitus, bei der die verwendeten Endpunkte, Endpunktdefinitionen zur Glykämie sowie Typisierung der Endpunkte dargestellt werden.



## Schlüsselwörter

Diabetes mellitus, Blutzuckerkontrolle, HbA1c, patientenrelevanter Endpunkt, Patientenpräferenzen


Wenn man über Surrogate und Endpunkte diskutiert, dann kommt man schnell zur Frage, welche Behandlungsergebnisse und -merkmale für den Patienten eigentlich relevant sind. In den Rechtsgrundlagen der Frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist hierzu der treffliche Ausdruck „patientenrelevante(r) Endpunkt" verankert.[1] Während an anderen Stellen explizit von einem „therapierelevanten höheren Nutzen" oder „therapierelevanten Nebenwirkungen" gesprochen wird (vgl. bspw. § 35 Abs. 1b SGB V), wird hier eindeutig auf den Patienten abgestellt. In den zugehörigen Dossiervorgaben zu § 35a SGB V werden in Modul 3.3.6 Patientenpräferenzen als zu berücksichtigende Datenquelle genannt.[2] Somit hat die Bedeutung von patientenrelevanten Endpunkten und Patientenpräferenzen mit dem AMNOG (Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes) zwar zugenommen, welche Rolle sie im Konkreten spielt, ist noch zu klären. Nichtsdestotrotz hat das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit) prä-AMNOG den Auftrag für zwei Pilotstudien zur Präferenzmessung (Conjoint Analyse, Analytical Hierarchy Process) erteilt, von denen eine bereits publiziert ist. Ebenso stellt das IQWiG in seinem aktuellen Methodenpapier auf Patientenpräferenzen ab (vgl. IQWIG (2013); IQWIG (2010b); IQWIG (2011)).

>> Während eine objektive Bestimmung, was als klinischer Endpunkt und was als Surrogat-Endpunkt zu werten ist, kaum möglich ist, sollte zumindest eine weitgehende Transparenz an die Bestimmungskriterien angelegt werden. Darüber hinaus fehlen in der Regel Daten, um mehr Transparenz in das Verhältnis (Korrelation, Kausalität) zwischen dem Endpunkt und dem (vermeintlichen) Surrogat zu bringen. An dieser Stelle kommen Positionen, Werturteile, Nutzen und Präferenzen ins Spiel. Da es zentral um die Gesundheit des Patienten geht, kommen nicht zuletzt dem Patientennutzen und den Patientenpräferenzen zentrale Rollen zu. Dies schlägt sich auch in der Evidenzbasierten Medizin (EbM) nieder, gemäß derer neben der Klinischen Erfahrung, welche im Mittelpunkt steht, der „Klinische Zustand" und die „Situation des Patienten", die „Wissenschaftliche Evidenz" sowie die „Patientenpräferenz" zu berücksichtigen sind (vgl. Raspe, H (2007), S.16).

Vor diesem Hintergrund stellen sich zahlreiche Fragen, die hier nur kurz angesprochen werden können: Wer entscheidet eigentlich darüber, was patientenrelevant ist? Sollen patientenrelevante Endpunkte von Dritten für den Patienten gesetzt werden, da sie vermeintlich patientenrelevant sind? Werden in den einzelnen Indikationen alle oder zumindest die wesentlichen aus Sicht der Patienten relevanten Endpunkte i.d.R. erfasst? Dass den medizinischen Vertretern bei der Bestimmung der patientenrelevanten Endpunkte eine wesentliche Rolle zukommt, ist unbestritten. Daher ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der patientenrelevanten Endpunkte, möglicherweise sogar alle, bereits von der Medizin bestimmt wurden. Das Problem ist nur, wir wissen nicht, ob dem so ist. Um den oft genutzten Vergleich zum Auto zu bemühen: Man würde auch nicht erwarten, dass Autofahrer der Fachwerkstatt die durchzuführenden Reparaturen vorgeben, sondern dies primär der Fachwerkstatt überlassen. Zurückzuführen ist dies auf das typischerweise bestehende Informationsgefälle zwischen den beiden Akteuren, da sich die Mehrzahl der Autonutzer nur laienhaft mit den technischen Feinheiten des Autos auskennen dürfte (Anm.: Dennoch dürfte es eine Minderheit von Autofahrern geben, die recht genau definieren kann, worauf bei der Reparatur zu achten ist) (vgl. bspw. FRITSCH, M et al. (2003)). Trotz medizinisch laienhafter Kenntnisse kann man als Patient dennoch Präferenzen für die eine oder andere Behandlungsform oder Leistungen bzw. für bestimmte Leistung(smerkmale) haben. Nicht ganz grundlos werden Patienten regel- oder unregelmäßig von den behandelnden Ärzten etwa hinsichtlich ihrer Präferenz für eine der Behandlungsalternativen gefragt (bspw. in der Onkologie). Was dabei die Entscheidung des Patienten für eine der Behandlungsalternativen begünstigt, ist nicht immer transparent. Grundsätzlich ist jedoch zu erwarten, dass sich die Präferenzen der Ärzte und der Patienten in Abhängigkeit der Indikation mal mehr, mal weniger unterscheiden (vgl. bspw. Porzsolt, F. et al. (2010), Danner, M. et al. (2011)). Die Unterschiede können sich sowohl in unterschiedlichen Gewichtungen derselben Endpunkte als auch in unterschiedlichen Endpunkten niederschlagen. Weiterhin ist zu vermuten, dass sich das Verfolgen der von den Patienten als relevant erachteten Endpunkte positiv auf die Compliance bzw. Adherence auswirkt. Hierbei ist zu erörtern, welche Konsequenzen sich für die Behandlung, als auch für HTA-Bewertungen wie von Arzneimitteln ergeben. Wohlgemerkt, wenn wir über Patientenpräferenzen sprechen, dann sind nachfolgend die durchschnittlichen Präferenzen einer Patientengruppe gemeint, von denen die individuellen Präferenzen i.d.R. mehr oder weniger stark abweichen (Anm.: die Autoexperten unter den Autofahrern dürften somit gar nicht ins Gewicht fallen).

Mögliche Befürchtungen, dass es durch eine stärkere Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten im engeren Sinne und Patientenpräferenzen zu budgetrelevanten Ausgabensteigerungen kommt, dürften vor dem Hintergrund der geltenden Gesetzesgrundlage unbe-

1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), §2 Abs. 3: „Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität."

2 Ergänzung der Verfahrensordnung des G-BA, Anlage II.5, Modul 3.3.6, Angaben zu Versorgungsanteilen: „... Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen." (vgl. (2011), S. 49f.

gründet sein. So gibt es den einschlägigen § 12 SGB V, nachdem die Leistungen wirtschaftlich, ausreichend, notwendig und zweckmäßig sein müssen.[3] Überdies sind Lifestyle-Arzneimittel, bei denen die Erhöhung der allgemeinen Lebensqualität im Vordergrund steht, nach § 34 Abs. 1 SGB V gänzlich von der Versorgung durch die GKV ausgeschlossen. Konsequenterweise sollen mit Präferenzen im vorgenannten Sinne in Analogie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, Health-Related Quality of Life) ausschließlich gesundheitsbezogene Präferenzen verstanden werden (vgl. SCHÖFFSKI, O (2007), S.323ff.; EUNETHTA (2012)). Daher sollten paternalistische Entscheidungen für die Patienten und Vermutungen über deren Präferenzen grundsätzlich durch Wissen und konkrete Daten ersetzt werden.

## Der Zusammenhang zwischen der glykämischen Kontrolle und dem HbA1c - Stand der Diskussion

Obwohl der HbA1c in den Diabetes-Studien standardmäßig erfasst wird, wird der Blutzuckerwert als Endpunkt kontrovers diskutiert. Er bietet sich daher für eine (nicht vollständige) Gesamtschau im Rahmen dieses Vortrages an.

In den letzten Jahren wurden die Ergebnisse einiger größerer Interventionsstudien veröffentlicht, welche zu einem Umdenken hinsichtlich der Behandlungsziele geführt haben. Hier sind insbesondere die Studien ACCORD, ADVANCE und VADT zu nennen. Dabei wurden unter anderem die Auswirkungen einer normnahen Glukosewechseleinstellung auf mikro- und makrovaskuläre Ereignisse untersucht, bei der ein Wert von < 6,0% (ACCORD) bzw. < 6,5% (ADVANCE) verfolgt wurde. So wurde im Rahmen der ACCORD-Studie der Therapiearm einer intensivierten Blutzuckereinstellung von Typ 2 Diabetikern nach 3,5 Jahren vorzeitig abgebrochen, nachdem sich dort eine erhöhte Mortalität gezeigt hatte (vgl. ACCORD STUDY GROUP (2008)). Die Ursachen für die erhöhte Mortalität sind bislang nicht geklärt. Dagegen kommt die Advance-Studie zu dem Ergebnis, dass eine intensivierte Blutzuckereinstellung die Inzidenz des kombinierten makro- und mikrovaskulären Endpunkts signifikant um 10% reduziert. Während insbesondere der majore mikrovaskuläre primäre Endpunkt Nephropathie signifikant ist, bleibt der Outcome auf die majoren makrovaskulären Ereignisse (nicht-tödlicher Myokardinfarkt; nichttödlicher cerebraler Insult; Tod kardiovaskulärer Ursache) durchweg unklar (vgl. Advance Collabroative Group (2008)). Der aktuelle Stand der Forschung ließe sich somit so zusammenfassen, dass nicht jeder Patient von einem aggressiven Glukose-Management profitiert. Wenig überraschend birgt eine normnahe Glukosewechseleinstellung auch die Gefahr von Hypoglykämien (vgl. Accord Study Group (2008), Advance Collabroative Group (2008)). Daher gilt die Devise, anstelle des Ansatzes einer möglichst strikten Einhaltung eines allgemeinen, für alle Patienten gültigen HbA1c-Zielwerts besser einen individuellen patientenzentrierten Ansatz zu verfolgen (vgl. Einecke, D (2012); Inzucchi, S. et al. (2012); Mehnert, H (2012)). Dabei sollte der Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien, wesentliche Gewichtszunahme) hohe Priorität zukommen und gegebenenfalls der Blutzuckerwert besser bei rund 7,0% belassen werden (vgl. DDG (2008)). Folglich geht es weniger um die Frage, ob sich der HbA1c als primärer oder sekundärer Endpunkt eignet, sondern vielmehr um die Rigidität der Blutzuckerkontrolle. Zusammenfassend kann man daher schließen, dass es sich bei dem HbA1C um einen Surrogat-Endpunkt für die glykämische Kontrolle handelt – allerdings um einen sehr gut untersuchten, zuverlässigen Parameter, der sowohl von internationalen Zulassungsbehörden als auch von den Fachgesellschaften anerkannt ist und sich in den entsprechenden Leitlinien niederschlägt (vgl. Tab. 1).

**Bewertungen des HbA1c als Messparameter**

| Institution | Textauszug |
|---|---|
| FDA | „Glycemic control in these studies has been based on changes in HbA1c. This endpoint reflects a beneficial effect on the immediate clinical consequences of diabetes (hyperglycemia and its associated symptoms) and lowering of HbA1c is reasonably expected to reduce the long-term risk of microvascular complications. Therefore, reliance on HbA1c remains an acceptable primary efficacy endpoint for approval of drugs seeking an indication to treat hyperglycemia secondary to diabetes mellitus." **Quelle: FDA (2008), S.2** |
| EMA | 4.1.3 Measures of glycaemic control<br>...<br>4.1.3.1 Glycohaemoglobin (Haemoglobin A1C)<br>Glycohaemoglobin (HbA1C) is the most widely accepted measure of overall, long-term blood glucose control in patients with diabetes. Reduction of HbA1C is known to reduce the long-term risk of development of microvascular complications. Therefore, HbA1c is an appropriate primary endpoint to support a claim based on glycaemic control."<br>4.1.3.2 Plasma glucose<br>Change in fasting plasma glucose (FPG) is an acceptable secondary efficacy endpoint." **Quelle: EMA (2012), S.7f.** |
| EASD/ ADA | „It is well established that the risk of microvascular and macrovascular complications is related to glycemia, as measured by HbA1c; this remains a major focus of therapy." **Quelle: Inzucchi, SE et al. (2012), S. 2** |
| DDG | „Zu den sekundären Zielen zählen Verbesserung von Surrogat–Parametern wie HbA1c, Lipidprofil und Blutdruck (96) (EK IV). ..." **Quelle: DDG et al. (2008)**<br><br>„Die Definition und Kontrolle der unmittelbaren Therapieziele ist dagegen über den HbA1c-Wert möglich, der sich in einer großen randomisierten Studie als zuverlässiger Surrogatparameter eines geringeren Risikos für diabetesbedingte mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes erwiesen hat. (DCCT Research Group 1993 EK Ib)." **Quelle: DDG et al. (2011), S. 16**<br><br>„Der HbA1c-Wert als Surrogatparameter für die glykämische Stoffwechsellage ist der einzige Messwert, für den als prädiktiven Faktor im Hinblick auf das Auftreten von Langzeitkomplikationen gesicherte Daten vorliegen (Nathan et al. 2005 EK IIb; White et al. 2008 EK III; DCCT Research Group 1993 EK Ib). Der HbA1c-Wert ist in seiner Aussage bezüglich der Stoffwechsellage jedoch auch begrenzt, da er die auftretenden Blutglukoseschwankungen und die klinisch relevanten Hypo- oder Hyperglykämien nicht abbildet."<br>**Quelle: DDG et al. (2011), S.71** |

***Tab. 1:*** Die Bewertung des HbA1c als Messparameter der glykämischen Kontrolle durch ausgewählte Institutionen. Quelle: Eigene Darstellung.

## Ableitungen für Bewertungsverfahren

Betrachtet man beispielsweise die IQWiG-Bewertungen seit dem Jahr 2006 zum Diabetes-Bereich, so fällt auf, dass im Rahmen der Abschlussberichte unterschiedliche Endpunkte verwendet wurden, dies gilt sowohl hinsichtlich der Endpunktdefinition (singulär, kombiniert) als auch hinsichtlich der Anzahl verwendeter Endpunkte (vgl. Tab. 2). Bei den in Tabelle 2 ausgewiesenen Endpunkten handelt es sich bereits um eine zusammengefasste Version, in dem bspw. „Lebensqualität", „Gesund-

3 § 12 Abs. 1 SGB V: „(1) Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen."

| Endpunkte/Zielgrößen im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertungen zum Diabetes-Bereich | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Bericht / ICD-10** | A05-04 | A05-22 | A05-02 | A05-23 | A05-05A | A05-03 | A05-05C | A08-01 | A05-08 | A05-08 | A05-07 | A05-06A | A05-10 | **Total** |
| Amputation | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | **13** |
| Blutzuckersenkung/Effekte, HBA1c | | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | 1 | | | 1 | | **6** |
| Erblindung | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | **15** |
| Gefäßbedingte nichtkardiale/nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | | | | **11** |
| Gesamtmortalität | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | **13** |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | **14** |
| Hyperglykämien | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | **10** |
| Hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | **10** |
| Hypoglykämien | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | **13** |
| Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | | 2 | 2 | **15** |
| Körperliche Entwicklungsstörungen | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | **2** |
| Myokardinfarkt | | | | | | | | | | | 1 | | | **1** |
| Psychosoziale Entwicklungsstörungen | | | | | | | | 1 | | 1 | | | | **2** |
| Schlaganfall | | | | | | | | | | | 1 | | | **1** |
| Stationäre Behandlungen | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | **10** |
| Terminale Niereninsuffizienz/ Dialyse | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | **15** |
| Therapiezufriedenheit | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | | | **5** |
| Unerwünschte Ereignisse - Alle/ Sonstige | | 1 | | | | | | | 1 | | 1 | 1 | 1 | **5** |
| Unerwünschte Ereignisse - UAW | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | | | | **8** |
| Zerebrale/zerebravaskuläre Morbidität und Mortalität | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | | | | **11** |
| **Gesamtergebnis** | **14** | **15** | **14** | **15** | **14** | **14** | **14** | **19** | **14** | **16** | **11** | **10** | **10** | **180** |

***Tab. 2:*** Endpunkte/Zielgrößen im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertungen zum Diabetes-Bereich. Quelle: Eigene Erstellung. Eine „2" deutet dabei auf einen zwecks Übersichtlichkeit geclusterten Endpunkt hin, der sich im Originalbericht so nicht finden lässt. Die Unterschiede in der Endpunktdefinition erschienen dem Verfasser zu groß, um diese unter einem Endpunkt zusammenzufassen. Bspw. A05-07, Endpunkt „Erblindung" - Im Bericht finden sich hierzu die beiden Endpunkte „Vorstufen der Erblindung: Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus (Surrogat-EP)" und „Erblindung (Folgekomplikationen des Diabetes mellitus, Sekundärer EP)".
Legende Teil 1:
A05-04: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Veröffentlichung des Abschlussberichts am 15.02.2006
A05-22: Inhalatives Insulin (Exubera) bei Diabetes mellitus - Rapid Report - 02.06.2006
A05-02: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 - 06.06.2007
A05-23: Exenatide bei Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report - 19.07.2007

| Glykämie sowie HbA1c im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertungen zum Diabetes-Bereich | | | |
|---|---|---|---|
| **Bericht** | **Endpunkt 1** | **Endpunkt 2** | **Anmerkung** |
| A05-04 | Reduktion der Rate an Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien | Reduktion der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik | Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele, insbesondere auch bzgl. des Auftretens von Hypoglykämien, dargestellt. |
| A05-22 | Reduktion der Rate insbesondere schwerer Hypoglykämien | Reduktion der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik | Darüber hinaus wurde der HbA1c-Wert (glykosyliertes Hämoglobin A1c) als Maß für die Blutzucker senkende Wirkung dargestell |
| A05-02 | Reduktion der Rate an Hypoglykämien, insbesondere an schweren Hypoglykämien | Reduktion der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik | HbA1c, sofern auch die Rate schwerer Hypoglykämien berichtet wird |
| A05-23 | Rate schwerer Hypoglykämien | durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik | Darüber hinaus wurde der HbA1c-Wert (glykosyliertes Hämoglobin A1c) als Maß für die Blutzucker senkende Wirkung dargestellt |
| A05-05A | Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien | Hyperglykämiebedingte Symptome | Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele, insbesondere auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, extrahiert. |
| A05-03 | Hypoglykämie, insbesondere schwere Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes | Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie | |
| A05-05C | Hypoglykämien, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien | Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie | Darüber hinaus wurden aus Studien, denen Angaben zu den oben genannten Therapiezielen zu entnehmen waren, auch Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse, insbesondere auch bez. des Auftretens von Hypoglykämien, extrahiert. |
| A08-01 | Qualität der Blutzucker senkenden Therapie unter gemeinsamer Betrachtung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämierate (schwere und nicht schwere Hypoglykämien) | durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik | |
| A05-08 | Hypoglykämien (schwere sowie nicht schwere) | hyperglykämiebedingte Symptomatik | Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die Blutzucker senkende Therapie und Änderungen der Blutzucker senkenden medikamentösen Therapie im Studienverlauf ergänzend dargestellt |
| A08-01 | Qualität der Blutzucker senkenden Therapie unter gemeinsamer Betrachtung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämierate (schwere und nicht schwere Hypoglykämien) | durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik | |
| A05-01 | gemeinsame Betrachtung des HbA1c-Wertes und des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien | Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie | |
| A05-07 | Schwere Hypoglykämie (Therapie-assoziierte Faktoren, Sekundärer EP) | | Es erfolgte bei Studien, die Ergebnisse zu den oben genannten Endpunkten berichteten, auch eine Extraktion von Angaben zum HbA1c-Wert. Dies ermöglichte potenziell weitere Analysen, z. B. zum Einfluss des HbA1c-Wertes im Sinne eines potenziellen Effekt-modifikators. |
| A05-06A | Schwere Hypoglykämien | | Darüber hinaus wurden Angaben zu Effekten bezüglich des HbA1c-Wertes ergänzend dargestellt. |

***Tab. 3:*** Glykämie sowie HbA1c im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertungen zum Diabetes-Bereich. Quelle: Eigene Erstellung. Abschlussbericht = Datum der Veröffentlichung des Abschlussberichtes.

Legende Teil 2

A05-05A: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - 26.01.2009

A05-03: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - 19.03.2009

A05-05C: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - 04.06.2009

A08-01: Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 - Nachfolgeauftrag - 16.11.2009

A05-08: Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2 - 14.12.2009

A05-01: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 - 19.04.2010

A05-07: Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report - 05.07.2011

A05-06A: Nutzenbewertung nichtmedikam. Behandlungsstrategien bei Patienten mit DM Typ 2: Steigerung der körperlichen Aktivität - Rapid Report A05-10 -19.07.2012

A05-10: Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus - Rapid Report -19.07.2012.

heitsbezogene Lebensqualität", „Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit" sowie weitere Spezifizierungen unter dem Oberbegriff „Gesundheitsbezogene Lebensqualität" zusammengefasst wurden. Verständlicherweise müssen in einer Bewertung zu DM Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen auch körperliche und psychosoziale Entwicklungsstörungen berücksichtigt werden, denen in den anderen Berichten keine größere Bedeutung beigemessen wird (abgesehen im Bericht A05-01, was auf das frühere Auftreten von DM Typ 1 zurückzuführen ist). Dagegen würde man jedoch bei den anderen Berichten ein einheitlicheres Bild der Endpunkte erwarten.

Betrachtet man die Definition der Endpunkte Hypo- und Hyperglykämien im Zusammenhang mit dem HbA1c so fällt auf, dass dieser im Zeitverlauf der Nutzenbewertungen variiert (vgl. Tab. 2). So stellen die Berichte zum Teil nur auf „schwere Hypoglykämien" ab, zum Teil werden „Hypoglykämien (insbesondere schwere)" aufgeführt und zum Teil werden „Hypoglykämien (schwere und nicht schwere)" vom Wortlaut gleichgewichtig gelistet. Der HbA1c wird teilweise in die Deskription des Endpunktes einbezogen, mehrheitlich jedoch nur als Ergänzung zu den Endpunkten aufgeführt.

Darüber hinaus hat das IQWiG in den beiden Berichten A05-07 und A05-10 bereits in der Zielgrößendefinition die Endpunkte typisiert, in den anderen Berichten ist eine solche Typisierung nicht erfolgt.

Im Bericht A05-10 wurden die meisten Endpunkte dabei als „patientenrelevante Endpunkte" bezeichnet, lediglich die Endpunkte „Vorstufen der Erblindung: Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus" sowie „Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins" wurden als Surrogat-Endpunkte typisiert. Konsequenterweise findet sich die gleiche Typisierung der beiden letztgenannten Endpunkte auch im Bericht A05-07 wieder. Im Bericht A05-07 wird weiterhin zwischen primärem Endpunkt und sekundären Endpunkten unterschieden. In Ergänzung dazu wird in A05-07 zwischen „Therapieassoziierte Faktoren" und „Folgekomplikationen des Diabetes mellitus" unterschieden (nicht aufgeführt in Tabelle).

Ohne mögliche Gründe für diese Variationen anführen zu wollen, die rein spekulativ wären, zeigt dies, dass die Bestimmung der Endpunkte und deren Definition nicht leicht fällt. Die Inkonsistenz ist möglicherweise ein Tribut an die wissenschaftliche Forschung, indem sie Spiel-

## Literatur


(2011): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einfügung eines Kapitels zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in die Verfahrensordnung. Vom 20. Januar 2011, in: Bundesanzeiger

Accord Study Group (2008): The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effect of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, in: The New England Journal of Medicine, 358 (24), p2545-2559

Advance Collaborative Group (2008): Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, in: The New England Journal of Medicine, 358 (24), p2560-2572

Danner, Marion/Hummel, J. M./van Manen, Jeannette G./Wiegard, Beate/Dintsios, Charalabos-Markos/Bastian, Hilda/Gerber, Andreas/Ijzerman, Maarten J. (2011): Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences, in: International Journal of Technology Assessment in Health Care, 27 (4), p369-375

DDG (2008): Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien, http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Accord_Advance_DDG_Stellungnahme_2008_07_09.pdf

DDG/Böhm, B. O./Dreyer, M./Fritsche, A./Füchtenbusch, M./Gölz, S./Martin, S. (2011): Therapie des Typ-1-Diabetes. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0; September / 2011, http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf

DDG/Halle, Martin./Kemmer, Friedrich-W./Stumvoll, Michael/Thurm, Ulrike/Zimmer, Peter (2008): Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-022_S3_Koerperliche_Aktivitaet_und_Diabetes_mellitus_10-2008_10-2013.pdf

Einecke, Dirk (2012): Diabetes-Leitlinien. Starre Vorgaben sind Vergangenheit, in: Ärzte-Zeitung

EMA (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus.14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf, European Medicines Agency, London

eunethta (2012): Endpoints used for REA of pharmaceuticals. Health Related Quality of Life an Utility Measures. Deaft Guidline, Fourth draft. August 2012, Europen Network for Health Technology Assessment

FDA (2008): Guidance for Industry. Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), New Hampshire

Fritsch,M./Wein,T./Ewers,H.-J. (2003): Marktversagen und Wirtschaftspolitik, Verlag Vahlen, München

Glaeske, Gerd (2012): Surrogatendpunkte — irgendwo zwischen unverzichtbar und indiskutabel, in: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (106), p161-167

Inzucchi, S.E. et al. (2012): Management of Hyperglycemiain Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), in: Diabetes Care

IQWIG (2013): Analytic Hierarchy Process (AHP) – Pilotprojekt zur Erhebung von Patienten-präferenzen in der Indikation Depression. Version 1.0. Stand: 08.05.2013. IQWiG-Berichte – Nr. 163, https://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Analytic-Hierarchy-Process_Pilotprojekt.pdf (Zugriff am: 03.07.2013), Köln

IQWIG (2010b): [Generalauftrag] Pilotstudie Conjoint Analyse in der Indikation Hepatitis C, https://www.iqwig.de/pilotstudie-conjoint-analyse-in-der-indikation.986.html?tid=1411&phlex_override_command=element

IQWIG (2011): Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011, https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf (Zugriff am: 10-1-2013), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

Mehnert, Hellmut (2012): Kommentar des Experten. Blutzucker von Typ-2-Diabetikern normnah einstellen, in: Ärzte-Zeitung

Porzsolt, F./Clouth, J./Deutschmann, M./Hippler, H.-J (2010): Preferences of diabetes patients and physicians: A feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values, in: Health and Quality of Life Outcomes, 8 (125)

Raspe, Heiner (2007): Theorie, Geschichte und Ethik der Evidenzbasierten Medizin (EbM), in: R. Kunz/Ollenschläger, G/Raspe, Heiner/Jonitz, G/Donner-Banzhoff, N eds. (2007): Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, p15-29

RKI (2011): Diabetes mellitus in Deutschland, in: GBE kompakt.Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (3)

Schöffski, O. (2007): Lebensqualität als Ergebnisparameter in gesundheitsökonomischen Studien, in: Oliver Schöffski/Schulenburg, J. M. G. v. d. eds. (2007): Gesundheitsökonomische Evaluationen, Dritte, vollständig überarbeitete Auflage, Springer-Verlag, Berlin, p321-334.

raum für neue Erkenntnisgewinne und deren Einfluss in Bewertungen lässt, was grundsätzlich positiv zu bewerten ist. Für die pharmazeutische Industrie birgt dies zugleich das Risiko, dass die im Rahmen der Studien verwendeten Endpunkte nicht jenen Endpunkten entsprechen, welche innerhalb der Bewertungsverfahren zugrunde gelegt werden. Daneben kann infolge einer zwischenzeitlich gescheiterten Validierung von Surrogaten, welche im Rahmen von bereits laufenden Studien als Endpunkte verwendet werden, eine spätere Bewertung entsprechend schlechter ausfallen. Allerdings ist der Diabetes-Bereich sehr gut erforscht, so dass für die Mehrzahl der Studien-Endpunkte und Endpunkte im Bewertungsverfahren weitgehende Kongruenz bestehen sollte. Dagegen dürften weniger erforschte Indikationen ein weitaus größeres Risiko eines „Endpunkt-Mismatchs" bergen. Als Forderung ließe sich daraus ein generell pragmatischerer Umgang mit der Endpunktdefinition und -bewertung ableiten.

## Patientenrelevante Endpunkte – Präferenzstudien der Lilly Deutschland GmbH zu Diabetes

Die Lilly Deutschland GmbH hat in jüngerer Zeit zwei Präferenzstudien im Bereich Diabetes mellitus durchgeführt. Im April 2008 wurden bei 827 erwachsenen Patienten überwiegend mit Diabetes mellitus Typ 2 (9% DM Typ 1) und 60 Ärzten (30 Allgemeinmediziner, 30 Diabetes-Spezialisten) eine computergestützte Conjoint Analyse durchgeführt (vgl. PORZSOLT, F et al. (2010)). Dabei wurden mithilfe eines Pre-Tests zunächst die Faktoren (Attribute) der Diabetes-Behandlung bestimmt ((Haupt)Wirksamkeit, Gewichtsänderung, Applikation und Produktart). Hier zeigt sich hinsichtlich der Präferenzen einer HbA1c-Reduzierung über alle Patienten ein weitgehend einheitliches Bild, während die Präferenzen der behandelnden Ärzte hierfür durchweg stärker ausgeprägt waren. Dagegen war die Präferenz für Gewichtsverlust bei adipösen Patienten und Ärzten ungefähr gleich ausgeprägt, während dies für Patienten mit Normalgewicht oder einem geringeren Übergewicht weniger relevant war. Weiterhin bewerteten die Patienten das Nichtvorhandensein von Nebeneffekten als wichtiger als die befragten Ärzte.

Als zweite Studie wurde Ende 2012 eine CBCA (Choice-based Conjoint Analysis) zu DM Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen beendet, die sich derzeit im Publikationsverfahren befindet und hier nur grob skizziert werden kann. Hierbei wurden 152 Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 18 Jahren befragt, in 90% der Fälle in Anwesenheit ihrer Eltern, bei den Jugendlichen fand sie zum Teil auch ohne Erziehungsberechtigte statt. Auf der Grundlage einer qualitativen Befragung und mit Hilfe einer Faktorenanalyse wurden vier Attribute (3-mal à 3 Level, 1-mal à 2 Level) identifiziert, welche im Rahmen der CBCA verwendet wurden.

## Schlussfolgerungen

Der HbA1c ist ein Surrogat-Endpunkt der glykämischen Kontrolle, allerdings ein weltweit anerkannter und gut untersuchter Endpunkt, der beispielsweise bei Typ-1-DiabetikerInnen zur Erkennung mikrovaskulärer Komplikationen herangezogen werden kann (vgl. GLAESKE, G (2012)).

Hinsichtlich der Validierung sind sowohl die angewendete Methodik als auch die Frage, wer für die Validierung verantwortlich ist, zu diskutieren. Grundsätzlich sollte ein allgemeines Interesse an einer Validierung von Surrogaten und Endpunkten bestehen. Dabei könnten die Datenpools der Krankenkassen sowie des Bundesversicherungsamtes (§ 303e SGB V) möglicherweise wichtige Hinweise liefern.

Eine Gesamtbetrachtung der wichtigsten, von Medizinern als wichtig erachteten und von Patienten als relevant befundenen Endpunkte ist nach Meinung des Autors grundsätzlich nötig. Bislang ist die Stimme der Patienten weitgehend unberücksichtigt geblieben, dem entsprechend ist für die meisten Indikationen nicht bekannt, ob tatsächlich alle patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt wurden. Wie eine Zusammenführung der Sichtweise erfolgen könnte, ist gemeinschaftlich zu diskutieren. Bis auf Weiteres könnte im Rahmen von Health Technology-Assessments bereits ein schlichtes Abprüfen hinsichtlich vorhandener Evidenz genügen. <<


## Surrogates and endpoints in the disease area diabetes mellitus

Diabetes mellitus is one of the most common illnesses, in Germany approximately 9% of the adults population (GEDA study 2009: 9.3% Mrs., 8.2% men) are affected by DM (see. RKI (2011), S.2). The discussion around surrogates and clinical endpoints is linked (in) directly to the question on patient-relevant endpoints and patient preferences. Using the example of the HbA1c first the positions of substantial institutions (FDA, EMA, DDG, EASD) to blood sugar control are presented, followed by an overview of the past IQWiG reports to diabetes mellitus (pre-AMNOG), including the used endpoints, endpoint definitions for the glycaemic control as well as a classification of the endpoints.



## Keywords

Diabetes mellitus, blood sugar control, HbA1c, patient-relevant endpoint, patient preferences


## Autorenerklärung

Zimmermann ist Mitarbeiter der Lilly Deutschland GmbH, Market Access, in Bad Homburg.


**Dr. Thomas M. Zimmermann**
ist Leiter des Bereichs Gesundheitsökonomie der Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg. Zwischen 2004 und 2008 arbeitete der gelernte Volkswirt mit Schwerpunkt Sozialökonomie für die Gesetzlichen Krankenkassen, zunächst für ein Jahr beim BKK Landesverband Nordrhein-Westfalen im Bereich „Finanzcontrolling und Statistik", anschließend bis 2008 als gesundheitspolitischer Referent für die Techniker Krankenkasse. Kontakt: zimmermannth@lilly.com


