

Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Berichtsplan

Auftrag A05-03
Version 2.0
Stand: 21.01.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Insulinanaloga; Insulin Detemir; Insulin Glargin; Diabetes mellitus Typ 2

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berichtsplan A05-03. Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	7
3 Projektablauf	8
3.1 Verlauf des Projekts.....	8
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	8
4 Methoden.....	10
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	10
4.1.1 Population.....	10
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	10
4.1.3 Zielgrößen	10
4.1.4 Studientypen.....	11
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	11
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	12
4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf.....	12
4.3 Informationsbeschaffung.....	13
4.4 Informationsbewertung	13
4.5 Informationssynthese und -analyse	14
4.5.1 Meta-Analyse	14
4.5.1.1 Einbeziehung von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD)	14
4.5.2 Sensitivitätsanalyse	15
4.5.3 Subgruppenanalyse.....	15
5 Literaturverzeichnis.....	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA	6
Tabelle 2: Übersicht der Einschlusskriterien	12
Tabelle 3: Übersicht der Ausschlusskriterien.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CIT	konventionelle Insulintherapie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (Einheit: % des Gesamthämoglobins)
HTA	Health Technology Assessment
IIT	intensivierte Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OAD	orale Antidiabetika
RCT	Randomised Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Hintergrund

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion oder der Insulinwirkung oder von beidem charakterisiert ist. Der Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas mit nachfolgendem absoluten Insulinmangel und daraus folgend zwingendem Bedarf an Insulinsubstitution gekennzeichnet. Beim Diabetes mellitus Typ 2 liegen hingegen Störungen der Insulinsekretion und / oder der Insulinwirkung in individuell unterschiedlicher Ausprägung vor. Eine Insulinsubstitution ist daher nicht bei jedem Patienten mit Diabetes Typ 2 zwingend erforderlich.

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird zumeist mit einer nichtmedikamentösen Therapie, die eine Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und Bewegung umfasst, begonnen. Bei nicht ausreichender Blutzuckersenkung kann zusätzlich eine Pharmakotherapie eingeleitet werden. Für die pharmakologische Behandlung der chronischen Hyperglykämie stehen sowohl orale Antidiabetika (OAD) als auch Insulin zur Verfügung. Ebenso sind Behandlungen mit neueren Antidiabetika (z. B. inhalatives Insulin, Inkretine) möglich.

Orale Antidiabetika umfassen Substanzen mit verschiedenen Wirkmechanismen. Sulfonylharnstoffe und Glinide beispielsweise stimulieren die Freisetzung von Insulin aus den pankreatischen Betazellen, Metformin vermindert die hepatische Glukoneogenese und steigert die Glukoseaufnahme im Fettgewebe, Glitazone fördern die Insulinsensitivität im Fettgewebe, der Skelettmuskulatur und der Leber und Alpha-Glukosidase-Inhibitoren hemmen die Spaltung von Mehrfachzuckern im Dünndarm reversibel.

Beim Insulin unterscheidet man im Wesentlichen kurz-, mittellang- und langwirksame Substanzen. Als „kurzwirksam“ werden solche Insuline oder Insulinzubereitungen bezeichnet, deren Blutzucker senkende Wirkung im Regelfall spätestens 30 bis 60 Minuten nach subkutaner Injektion eintritt, die ihr Maximum 2 bis 3 Stunden nach Injektion erreicht und für ca. 4 bis 8 Stunden andauert. Als „mittellang“ oder „langwirksam“ werden Insuline bzw. Insulinzubereitungen bezeichnet, deren Blutzucker senkende Wirkung später einsetzt (bis zu 4 Stunden nach Injektion) und länger andauert (von 16 bis zu 30 Stunden), mit oder ohne eindeutig nachweisbares Wirkmaximum. Für den vorliegenden Bericht werden mittellang- und langwirksame Insuline unter dem Begriff „Verzögerungsinsuline“ zusammengefasst, da das mit ihrem Einsatz verbundene Behandlungsziel, die von dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängige stetige Versorgung mit geringen Mengen Insulin, identisch ist.

In Leitlinien (z. B. [1,2]) werden folgende Therapieoptionen neben der nichtmedikamentösen Therapie für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 genannt: Einsatz oraler Antidiabetika in Monotherapie oder Kombinationstherapie; Kombinationstherapie oraler Antidiabetika und Insulintherapie; Insulintherapie ohne orale Antidiabetika. Bei der Insulinbehandlung mit oder ohne OAD sind darüber hinaus verschiedene Therapiekonzepte der Insulintherapie möglich. Dies sind im Wesentlichen:

- a. die Gabe eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten (prandiale Insulintherapie),
- b. die einmal oder mehrmals tägliche Gabe eines Verzögerungsinsulins als „Basalunterstützung“,
- c. die konventionelle Insulintherapie (CIT): Diese stellt eine Reihe von Arten der Insulinbehandlung dar. Sie zeichnet sich durch eine durch den Arzt festgelegte, relativ starre Dosierung und feste Zeiten der Insulingabe aus, wodurch aber auch der Tagesablauf und die Menge und Zeit der Nahrungsaufnahme festgelegt werden. Die Insulingaben reichen von ein- bis zweimaliger Gabe von einem Mischinsulinpräparat bis zu einer kombinierten Gabe von Verzögerungs- und kurzwirksamen Insulinen.
- d. die intensivierte Insulintherapie (IIT): Die intensivierte Insulintherapie ist eine Behandlungsform, die dem Patienten eine möglichst freie Ernährung und freie Gestaltung des täglichen Lebens gestattet. Ein weiteres Merkmal sind mehrfach tägliche Blutglukoseselbstmessungen. Der gemessene Blutzucker führt direkt zu einer Dosisanpassung durch den Patienten. Im Allgemeinen wird diese Therapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip durchgeführt, also als eine kombinierte Therapie aus Verzögerungsinsulinen für die basale Versorgung mit Insulin und kurzwirksamen Insulinen als Mahlzeiten- oder Korrekturinsulin. Als wesentlich für diese Therapie werden eine intensive Schulung und eine Langzeitbetreuung des Patienten angesehen.

Für den vorliegenden Bericht relevant sind die unter b bis d genannten Therapieschemata, weil sie mit der Gabe eines Verzögerungsinsulins verbunden sind.

Insulin und Insulinanaloga

Zurzeit stehen für die Insulintherapie im Wesentlichen strukturell unverändertes Insulin (Humaninsulin) und Insulinanaloga zur Verfügung. Als Insulinanaloga bezeichnet man insulinähnliche Moleküle, die auf Basis der Molekülstruktur des Humaninsulins durch eine Modifikation der Aminosäuresequenz entwickelt wurden. Ziel einer solchen Modifikation ist es insbesondere, eine gegenüber Humaninsulin veränderte Pharmakokinetik herbeizuführen. Daraus könnte z. B. ein schnellerer Eintritt der Wirkung, eine längere oder kürzere Wirkdauer oder eine geringere Wirkspiegelvariabilität resultieren.

Langwirksame Insulinaloga wurden mit dem Ziel einer möglichst gleichmäßigen Freisetzung von Insulin über einen langen Zeitraum entwickelt, um im Vergleich zu den bisherigen konventionellen Verzögerungsinsulin-Präparaten (z. B. NPH-Insulin) eine längere Wirkdauer und / oder eine geringere Wirkspiegelvariabilität zu erreichen. Zurzeit sind für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 die langwirksamen Insulinaloga Insulin Detemir (Levemir[®]) und Insulin Glargin (Lantus[®]) in Deutschland zugelassen, auch in Kombination mit OAD [3,4].

Insulin Glargin unterscheidet sich von Humaninsulin durch den Austausch der Aminosäure Asparagin an Position 21 der A-Kette gegen Glycin sowie durch 2 zusätzliche Argininmoleküle am Ende der B-Kette. Als Resultat ist Glargin im sauren Milieu löslich, im physiologischen pH-Wert des Subkutangewebes bildet sich ein homogenes Mikropräzipitat in der Art eines Gels. Dadurch verzögert sich die Absorption mit einem Wirkeintritt nach 2 bis 4 Stunden und einer Wirkdauer von mehr als 24 Stunden [5]. Laut Fachinformation soll Insulin Glargin einmal täglich injiziert werden [3]. Zur Stabilisierung der Darreichungsform wird Glargin Zink beigemischt. In früheren Studien wurden unterschiedliche Zinkanteile verwendet, z. B. 15 µg/ml, 30 µg/ml oder 80 µg/ml [6,7]. Unterschiedliche Zinkanteile können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [6]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Darreichungsformen mit einem Zinkanteil von 30 µg/ml verfügbar [8].

Bei Insulin Detemir fehlt im Vergleich zu Humaninsulin die Aminosäure Threonin an Position 30 der B-Kette. Zusätzlich ist eine Fettsäure an die Aminosäure Lysin in Position B 29 angelagert. Es entsteht ein lösliches Hexamer, das nach subkutaner Injektion langsam dissoziiert und sich reversibel an Albumin bindet. Dies soll die Wirkung weiter verlängern und die Absorption und das Wirkprofil im Vergleich zu NPH-Insulin reproduzierbarer machen. Abhängig von der Dosis wirkt Detemir bis zu 24 Stunden lang, das Wirkmaximum tritt innerhalb von 3 bis 4 Stunden bis maximal ca. 14 Stunden nach Injektion ein [4]. Laut Fachinformation soll Insulin Detemir abhängig vom Bedarf des Patienten ein- oder zweimal täglich gegeben werden [4]. Bei Kombination mit oralen Antidiabetika wird empfohlen, mit einer einmal täglichen Behandlung zu beginnen. Insulin Detemir wurde in früheren Studien in unterschiedlichen molaren Konzentrationen verwendet, z. B. 600 nmol/ml, 1200 nmol/ml und 2400 nmol/ml [9]. Unterschiedliche Konzentrationen können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [9]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Darreichungsformen mit einer Wirkstoffkonzentration von 2400 nmol/ml erhältlich [10].

Das weitaus am häufigsten eingesetzte Basalinsulin auf Basis von Humaninsulin, NPH-Insulin, hat eine Wirkdauer von bis zu 17 Stunden mit einem Wirkmaximum von 5 bis 9 Stunden [11]. Die Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin ist laut Fachinformation an die individuelle Situation anzupassen [11]. Das bedeutet, dass sich bei optimaler Behandlung mit NPH-Insulin die Applikationsfrequenz nach dem individuellen Therapieziel und der individuellen Blutzuckereinstellung richtet.

Aus der geänderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der langwirksamen Insulinaloga lassen sich potenzielle Vorteile hypothetisch ableiten, z. B. eine stabilere, d. h. im Tagesverlauf gleichmäßigere Blutzucker senkende Wirkung bei seltenerer Anwendungshäufigkeit (z.B. einmal tägliche Gabe von Insulin Glargin statt mehrfach tägliche Gabe von NPH-Insulin). Dies wiederum könnte mit einer gesteigerten Lebensqualität und höheren Behandlungszufriedenheit der Patienten sowie einer höheren Qualität der Blutzuckereinstellung (geringeres Hypoglykämierisiko trotz vergleichbarer Blutzuckersenkung) einhergehen.

Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2

Ob und inwieweit durch eine ggf. stärkere oder gleichmäßigere Blutzuckersenkung schwerwiegende kardio-, zerebro- und sonstige vaskuläre Ereignisse, aber auch andere Folgekomplikationen des Diabetes vermieden werden, ist unklar. Höhere Blutzuckerwerte sind in epidemiologischen Untersuchungen mit dem Risiko für das Erleiden solcher Folgekomplikationen assoziiert [12]. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte in jedem Fall auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Unterschiedliche, d. h. mit unterschiedlichen Wirkstoffen durchgeführte medikamentöse Strategien haben in der Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt: von einer Risikosenkung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen bei deutlicher Blutzuckersenkung [13] über eine deutliche Risikominderung bez. makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [14] bis hin zu einer numerischen [15] oder sogar statistisch signifikanten [14] Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung. Derart unterschiedliche Ergebnisse, bezogen auf diese patientenrelevanten Endpunkte, lassen auf substanzspezifische nützliche und schädliche Effekte schließen. Der Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte lässt sich aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung allein daher nicht direkt ableiten, sondern muss für die einzelnen Substanzen in entsprechenden Studien individuell geprüft werden.

Gegenüberstellung der Nutzen- und Schadenaaspekte

Zur Nutzenbewertung ist neben der Darstellung der erwünschten Effekte der einzelnen Wirkstoffe auch die Darstellung der unerwünschten Effekte erforderlich. Dies gilt sowohl für das durch die Blutzuckersenkung erhöhte Risiko von Hypoglykämien als auch für unerwünschte Ereignisse, die nicht zwangsläufig mit dem erwünschten Effekt der Blutzuckersenkung verknüpft sind.

Für Insulin Glargin wurde die Zulassung in den USA im Jahr 2000 an die Bedingung der Durchführung einer Sicherheitsstudie geknüpft, in der der Effekt von Insulin Glargin im Vergleich zu Humaninsulin hinsichtlich des Auftretens oder der Progression von Retinopathien untersucht werden sollte [16]. Hintergrund für diese Entscheidung war das

gehäufte Auftreten von Retinopathieprogressionen unter Insulin Glargin in einer Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Für einige Vertreter der Gruppe der Insulinanaloga wurden in In-vitro-Studien und Tierexperimenten ein im Vergleich zu Humaninsulin erhöhtes mitogenes Potenzial und / oder Unterschiede in der Insulin- und IGF-I-Rezeptor-Bindungsaffinität beschrieben. Aus der derzeitigen Studienlage ist weder ein genereller Ausschluss von noch ein eindeutiger Beleg für eine erhöhte Mitogenität und Kanzerogenität der Insulinanaloga bei der Anwendung am Menschen ableitbar. In der unter Mitarbeit der Deutschen Diabetes Gesellschaft entstandenen „Nationalen Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes mellitus (Stand April 2003)“ findet sich die generelle Aussage: „Bei Anwendung von Insulin-Analoga ist eine erhöhte mitogene Wirkung nicht sicher auszuschließen“ [1]. Diese Aussage wird in der genannten Leitlinie nicht durch wissenschaftliche Zitate gestützt. Die Aussagen der EMEA und / oder der FDA aus Dokumenten zu den jeweiligen Zulassungsverfahren sind in Tabelle 1 synoptisch dargestellt [9,17-21].

Aus der Gesamtschau der zitierten Informationen ergibt sich, dass letztendlich die klinische Relevanz der präklinischen Beobachtungen nicht als abschließend geklärt angesehen werden kann. Es ist auch unklar, ob die verschiedenen Insulinanaloga bei der Anwendung am Menschen unterschiedliche Risikoprofile aufweisen.

Für die informierte Nutzenbewertung ist daher die Beschreibung von Langzeiteffekten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu denen einer Behandlung mit Humaninsulin notwendig.

Formulierung des Auftrages

Die Behandlung mit Insulinen stellt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die letzte Eskalationsstufe der Therapie dar, d. h. ab einem bestimmten Zeitpunkt der Krankheitsgeschichte kann es sein, dass eine ausreichende Blutzuckereinstellung nur noch mit Insulinen möglich ist. Deshalb sind diese Patienten auf die Gabe von kurzwirksamen und / oder Verzögerungsinsulinen angewiesen. Eine Versorgung mit den verschiedenen Insulinformen muss also gewährleistet sein. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, langwirksame Insulinanaloga nur mit den Arzneimitteln zu vergleichen, für die sie eine direkte Alternative darstellen, nämlich mit auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulinen oder einem anderen langwirksamen Insulinanalogon. Das spiegelt sich im vorliegenden Berichtsplan wider.

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA

Wirkstoff	Aussagen der EMEA (Auswahl)	Aussagen der FDA (Auswahl)
Insulin Detemir	<p>EMEA 2004</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das mitogene Potenzial von Insulin Detemir scheint gegenüber Humaninsulin reduziert zu sein. - Aktuell vorliegende Daten zur Mitogenität lassen keine speziellen diesbezüglichen Bedenken aufkommen; die vollständigen Ergebnisse einer noch laufenden 26-Wochen-Studie zur Proliferation [Anm.: von Brustdrüsenzellen bei weiblichen Ratten] sollten jedoch [...] übermittelt werden. Ein Mitglied des Bewertungskomitees hätte es bevorzugt, wenn die vollständigen Ergebnisse dieser Studie vor der Zulassung vorgelegen hätten. - Standard-Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. 	<p>Date 04.08.2003</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde gezeigt, dass Insulin Detemir gegenüber Humaninsulin eine geringere Rezeptor-Bindungsaffinität und [...] geringeres mitogenes Potenzial besitzt. - Standard-Karzinogenitätsstudien über 2 Jahre bei Tieren wurden nicht durchgeführt.
Insulin Glargin	<p>Updated until September 2003</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insbesondere die Affinität von Insulin Glargin zum IGF-1-Rezeptor hat Bedenken aufkommen lassen. [...] Hierzu hat das Unternehmen in einer Diskussionsrunde Stellung genommen. [...] Die diesbezügliche Klarstellung seitens der Firma war akzeptabel [...] und daher wurde festgestellt, dass das karzinogene Potenzial von Insulin Glargin gering ist. - Das Auftreten maligner fibröser Histiozytome bei Ratten hat Bedenken bez. des karzinogenen Potenzials von Insulin Glargin aufkommen lassen. Nach sorgfältiger Evaluation [...] wurde festgestellt, dass derzeit keine wesentlichen Bedenken bestehen. Wegen unzureichender klinischer Erfahrung hinsichtlich der Langzeitanwendung von Insulin Glargin ist allerdings nach der Zulassung eine sorgfältige Überwachung hinsichtlich ernsthafter lokaler Komplikationen notwendig. 	<p>Review completion date 19.01.2000</p> <ul style="list-style-type: none"> - [Insulin Glargin] besitzt bei [...] Osteosarkom-Zellen eine 3- bis 5-fach höhere mitogene Aktivität im Vergleich zu Humaninsulin. [...] Die Relevanz dieser In-vitro-Experimente für die Anwendung beim Menschen ist weiterhin zu klären. - Eine 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie akzeptabler Qualität bei Ratten liegt vor. [...] Bei männlichen Ratten haben möglicherweise die Hilfsstoffe, nicht jedoch Insulin Glargin selbst, zu einem häufigeren Auftreten maligner fibröser Histiozytome geführt. Die Relevanz [...] für Menschen ist unklar, aber die Einstichstellen sollten [...] überwacht werden.

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Zubereitung eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins

und

- die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Unter langwirksamen Insulinanaloga sind dabei alle derzeit in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Präparate zu verstehen. Dies sind:

- Insulin Detemir (2400 nmol/ml)
- Insulin Glargin (Zinkanteil: 30 µg/ml)

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloge bei Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA am 02.02.2005.

Zum Berichtsplan in der Version 1.0 vom 12.10.2005 wurde am 28.06.2007 das Amendment 1 im Internet veröffentlicht. Zu der Version 1.0 des Berichtsplans und dem Amendment 1 konnten bis zum 26.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan und dem Amendment 1 wurden am 30.08.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Durch das Amendment 1 und das Stellungnahmeverfahren zu diesem Amendment 1 und dem Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan Version 1.0 ergeben:

- Überarbeitung des Hintergrundes zur umfassenderen Einführung in das Thema
- Ergänzung der Zielgröße „Erblindung“ um deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus), da auch Vorstufen der Erblindung als patientenrelevant angesehen werden

- Die Zielgröße „unerwünschte Ereignisse“ wurde geändert in „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“. Dies stellt eine Konkretisierung dar, da die in klinischen Studien angegebenen unerwünschten Ereignisse als eine Operationalisierung der patientenrelevanten Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ anzusehen sind.
- Die Zielgröße „Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien“ wurde erweitert, da sie unabhängig vom HbA1c-Wert als Maß der Blutzuckersenkung nicht sinnvoll interpretiert werden kann.
- Die Zielgrößen „Lebensqualität“ und „Behandlungszufriedenheit“ werden im Berichtsplan Version 2.0 einzeln aufgeführt. Dies dient zur Klarstellung, dass es sich um zwei unterschiedliche Zielgrößen handelt.
- Die Wahl der Mindeststudiendauer wurde umfassender begründet und um die Mindeststudiendauer für Cross-over-Studien erweitert.
- Die im Berichtsplan 1.0 aufgeführte Sensitivitätsanalyse, Ergebnisse von Meta-Analysen für Modelle mit festen Effekten denen für zufällige Effekte gegenüberzustellen, wird gestrichen. Sollten im Rahmen der Meta-Analysen unterschiedliche Ergebnisse zwischen Modellen mit festen und zufälligen Effekten auftreten, wird dies im Ergebnisteil im Rahmen der Diskussion über Heterogenität entsprechend dargestellt.
- Eine zusätzlich geplante Sensitivitätsanalyse bez. der Behandlungsdauer wurde eingeführt.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung sind (Einschlusskriterien).

4.1.1 Population

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z.B. nach Definition der WHO [22]

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen werden Studien, in denen eines der 2 in Kapitel 2 genannten langwirksamen Insulinanaloga untersucht wurde, entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden und in Deutschland zugelassenen Verzögerungsinsulin (z. B. NPH-Insulin) oder dem jeweils anderen langwirksamen Insulinanalogon. Im Falle einer Kombinationsbehandlung des Insulinanalogons mit einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung (z. B. Insulin Glargin kombiniert mit einem Sulfonylharnstoff-Derivat) muss diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (Sulfonylharnstoff-Derivat) sowohl Bestandteil der Vergleichsbehandlung als auch in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache
- hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma

- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- Hypoglykämie, insbesondere schwere Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Der vorliegende Bericht soll dem Versorgungsalltag folgend, explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit langwirksamen Insulinanaloga darlegen. Bezüglich vaskulärer Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die Blutzucker senkende Wirkung über mehrere Monate nach erfolgter Ein- bzw. Umstellung auf das Prüfpräparat hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Hypoglykämien) gegenüber gestellt werden kann. In die vorliegende Untersuchung gehen daher nur Studien mit einer minimalen Laufzeit von 24 Wochen ein, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- bzw. Umstellungsphase zu gewährleisten. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss ist auch mit den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) konform, die eine Studiendauer von mindestens 6 bis 12 Monaten für konfirmatorische Studien mit Insulinanaloga fordert [23].

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 2: Übersicht der Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 wie unter 4.1.1 definiert
E2	Intervention: Insulin Detemir oder Insulin Glargin wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: auf Humaninsulin basierendes Verzögerungsinsulin oder anderes langwirksames Insulinanalogon wie unter 4.1.2 definiert
E4	Daten zu den in 4.1.3 formulierten Zielgrößen verfügbar
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen (bei Cross-over-Studien je Periode)

Tabelle 3: Übersicht der Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [24] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der langwirksamen Insulinanaloga ergeben, werden die Kriterien, die sich aus dem geänderten Zulassungsstatus für den Studieneinschluss ergeben (vgl. 4.1.1, 4.1.2 sowie Tabelle 2 und Tabelle 3), entsprechend aktualisiert und an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

4.3 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliografische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Insulin Detemir und Insulin Glargin bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. ▪ Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Cochrane-Datenbanken (CDSR, DARE, HTA Database) ▪ Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA ▪ Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar ▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften ▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.4 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgen anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Bestandteile auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

4.5 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.5.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG.

4.5.1.1 Einbeziehung von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD)

Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten können im Einzelfall die Erkenntnisse, die auf Basis aggregierter Daten der Einzelstudien gewonnen werden, ergänzen. Individuelle Patientendaten der Einzelstudien liegen dem Institut in der Regel nicht vor. Daher werden die durch die Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.3) identifizierten Meta-Analysen jeweils dahingehend überprüft, ob sie auf Basis individueller Patientendaten erstellt wurden.

Ist dies der Fall, wird geprüft, ob die Ergebnisse der jeweiligen Meta-Analyse für den vorliegenden Bericht relevant sind und nicht allein auf Basis aggregierter Daten geliefert werden können bzw. wurden. Anlass für eine Relevanz für den Bericht kann z. B. eine nicht zu erklärende Heterogenität zwischen den einzelnen Studienergebnissen sein oder Subgruppenanalysen zu den vorab im Berichtsplan definierten Subgruppen.

Sofern eine für den Bericht relevante IPD-Meta-Analyse identifiziert wird, wird geprüft, ob diese den allgemeinen Anforderungen an die Erstellung von Meta-Analysen genügt [25]. Insbesondere wird geprüft, ob die Auswahl der in der IPD-Meta-Analyse berücksichtigten Einzelstudien im Hinblick auf die Fragestellung systematisch und vollständig erfolgte und ob dem Institut alle in die Meta-Analyse eingegangenen Studien in einer für die Bewertung der jeweiligen Studie ausreichenden Form vorliegen. Hierzu müssen insbesondere alle relevanten Designaspekte sowie Ergebnisse der in die Meta-Analyse eingeflossenen Studien dem Institut bekannt sein (gemäß CONSORT), auch um das Verzerrungspotenzial der einzelnen Studien einschätzen zu können.

Die Ergebnisse von IPD-Meta-Analysen, die diesen oben genannten Anforderungen genügen, werden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.5.2 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen werden Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- biometrische Qualitätsbewertung
- in den Publikationen beschriebene Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen, sofern möglich
- Behandlungsdauer

4.5.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- ggf. unterschiedliche Diabetes-Definitionen
- zusätzliche Blutzucker senkende Therapie

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes: 4.3 Insulintherapie [Online-Text]. 2002 [Zugriff am: 1.3.2007]. Gelesen unter: http://www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/diabetes2/4_3insulintherapie/view.
2. Scherbaum WA, Kiess W, Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M et al. Evidence-based guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of diabetes mellitus in the elderly. Diabetes und Stoffwechsel 2004; 13(Suppl. 2): 31-56.
3. Sanofi-Aventis. Lantus®: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.
4. Novo Nordisk. Levemir®: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
5. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes care 2000; 23(5): 644-649.
6. Roskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. Diabetes care 1999; 22(Suppl 2): B109-B113.
7. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. Health Technol Assess 2004; 8(45): 1-72.
8. Sanofi-Aventis GmbH. Persönliche E-Mail Kommunikation zur Wirkstoffkonzentration (persönliche Kommunikation vom 20.9.2005).
9. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-536: Levemir; medical review [Online-Text]. 2005 [Zugriff am: 10.1.2007]. Gelesen unter: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021-536_Levemir_medr.PDF.
10. Novo Nordisk GmbH. Persönliche E-Mail Kommunikation zur Wirkstoffkonzentration (persönliche Kommunikation vom 22.9.2005).
11. B. Braun ratiopharm. Insulin B. Braun ratiopharm: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2000.
12. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321(7258): 405-412.
13. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28(2): 103-117.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131): 854-865.

15. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. Arch Intern Med 1997; 157(2): 181-188.
16. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-081: Lantus; Approved labeling [Online-Text]. 2005 [Zugriff am: 10.1.2007]. Gelesen unter: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/21081s017lbl.pdf>.
17. European Medicines Agency. Levemir: scientific discussion [Online-Text]. 2004 [Zugriff am: 10.1.2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/levemir/093604en6.pdf>.
18. European Medicines Agency. Lantus: scientific discussion [Online-Text]. 2003 [Zugriff am: 10.1.2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/061500en6.pdf>.
19. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-536: Levemir; pharmacology review [Online-Text]. 2005 [Zugriff am: 10.1.2007]. Gelesen unter: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021-536_Levemir_pharmr.PDF.
20. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-081: Lantus; pharmacology review Part 1 [Online-Text]. 2000 [Zugriff am: 10.1.2007]. Gelesen unter: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P1.pdf.
21. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-081: Lantus; pharmacology review Part 2 [Online-Text]. 2000 [Zugriff am: 10.1.2007]. Gelesen unter: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P2.pdf.
22. World Health Organization (Ed.). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation; part 1; diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999.
23. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [Online-Text]. 2002 [Zugriff am: 22.6.2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
24. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134(8): 663-694.
25. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on validity and interpretation of meta-analyses, and one pivotal study [Online-Text]. 2000 [Zugriff am: 7.12.2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/233099den.pdf>.