

# **Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1**

## **Berichtsplan**

Auftrag A08-01  
Version 1.0  
Stand: 02.03.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

17.07.2008

**Interne Auftragsnummer:**

A08-01

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0) 221/35685-0

Fax: +49 (0) 221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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:** Insulin Aspart, Insulin Lispro, Insulin Glulisin, Insulinanaloga, Humaninsulin, Kinder, Jugendliche, Diabetes mellitus Typ 1

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektablauf .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans .....</b>	<b>3</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>5</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>5</b>
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	5
4.1.3 Zielgrößen .....	6
4.1.4 Studientypen.....	6
4.1.5 Behandlungsdauer .....	7
4.1.6 Einschlusskriterien .....	8
<b>4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf.....</b>	<b>8</b>
<b>4.3 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>8</b>
4.3.1 Literaturrecherche .....	9
4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	9
<b>4.4 Informationsbewertung .....</b>	<b>9</b>
4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	10
<b>4.5 Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>11</b>
4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	11
4.5.2 Meta-Analysen .....	11
4.5.3 Sensitivitätsanalysen .....	12
4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	12
<b>4.6 Ergänzende Darstellung von Kurzzeitstudien.....</b>	<b>13</b>
<b>5 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>14</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IIT	Intensivierte Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## 1 Hintergrund

Der Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 wurde in dem bereits veröffentlichten Bericht zum Auftrag A05-02 [1] bewertet.

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen waren zum damaligen Zeitpunkt lediglich Insulin Aspart und Insulin Lispro zugelassen. Der Nutzen dieser beiden Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen blieb in der Nutzenbewertung A05-02 unklar: Es lagen lediglich Kurzzeitstudien vollständig publiziert vor, anhand derer der patientenrelevante Nutzen der Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung nicht bewertet werden konnte. Es wurden zwar auch Langzeitstudien identifiziert, diese konnten aber aufgrund fehlender vollständiger Publikationen sowie nicht zur Verfügung gestellter Daten seitens des Sponsors dieser Langzeitstudien (Novo Nordisk) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Abschließende Aussagen in Bezug auf den Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche waren daher nicht möglich.

Mittlerweile wurde von der Herstellerfirma Novo Nordisk die vollständige Übermittlung der für die Bewertung der Insulinanaloga notwendigen Studienunterlagen zugesichert. Zudem ist seit Juni 2008 auch Insulin Glulisin für die Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend zum Auftrag A05-02 speziell der Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen bewertet.

Die Methodik für die Erstellung der vorliegenden Nutzenbewertung folgt insgesamt der im Projekt A05-02 angewandten Methodik. Dies ist im Detail in Abschnitt 4 dieses Berichtsplans beschrieben. Auch werden die im Projekt A05-02 definierten Zielgrößen für diese speziell auf Kinder und Jugendliche ausgerichtete Nutzenbewertung verwendet. Im Rahmen der Bearbeitung des Projekts A05-02 wurde die Frage nach der Bedeutung eines ggf. unterschiedlichen Spritz-Ess-Abstands und einer damit potenziell verbundenen Änderung der Ernährungsgewohnheiten unter Humaninsulin bzw. Insulinanaloga diskutiert. Analog zum Vorgehen im Projekt A05-02 werden diese Punkte anhand der in den Studien präsentierten Ergebnisse der Analysen zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit bewertet.

Weitere Ausführungen zum Krankheitsbild und zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 sowie zu speziellen pharmakologischen Aspekten der zu bewertenden Arzneimittel sind dem Abschlussbericht zum Auftrag A05-02 zu entnehmen [1].

## 2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Insulin Aspart, Insulin Glulisin oder Insulin Lispro jeweils im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin und
- die vergleichende Nutzenbewertung der 3 o.g. kurzwirksamen Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Über die Nutzenbewertung hinaus sollen Kurzzeiteffekte der zu untersuchenden Interventionen dargestellt werden.

### **3 Projektablauf**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.07.2008 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 als Nachfolgeauftrag zum Bericht A05-02 beauftragt.

Der Berichtsplan in der Version 0.1 vom 15.09.2008 wurde am 23.09.2008 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 22.10.2008 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden am 16.12.2008 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 1.0 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. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung offener Punkte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der Anhörung 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 Stellungnahmeverfahren zur Version 0.1 des Berichtsplans haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Spezifizierung, dass die in einer Studie eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses < 18 Jahre sein müssen.
- Klarstellung, unter welchen Voraussetzungen Studien berücksichtigt werden, in die auch Patienten unter 6 Jahren (Insulin Glulisin) oder ab 18 Jahren (alle Insulinanaloga) eingeschlossen werden.
- Klarstellung, dass eine getrennte Analyse für ggf. unterschiedliche Therapieschemata (z. B. IIT/CSII) durchgeführt wird.

- Klarstellung, dass hinsichtlich der beiden Zielgrößen HbA1c und Hypoglykämien (schwere und nicht schwere) eine gemeinsame Betrachtung erfolgt.
- Berücksichtigung der ICH E11 Guideline der EMEA [2] zur Festlegung der Mindest-Behandlungsdauer der einzuschließenden Studien.
- Klarstellung, dass die Erhebung mit validierten Messinstrumenten Voraussetzung für die weitere Bewertung von Ergebnissen ist (Abschnitt 4.4 „Informationsbewertung“)
- Klarstellung des Umgangs mit nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten.
- Umbenennung des Abschnitt 4.5.4 „Effektmodifikatoren“ in „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“.
- Herausnahme der Parameter „Begleiterkrankungen“ und „Begleitbehandlung“ als Faktoren der Effektmodifikation.
- Aufnahme des Parameters „Zeitpunkt der Insulingabe“ als möglicher Effektmodifikator.
- Spezifizierung des Subgruppenmerkmals „Alter“ dahingehend, als dass darunter die Analyse verschiedener Altersgruppen gefasst ist.
- Klarstellung, dass Kurzzeitstudien unabhängig davon ergänzend dargestellt werden, ob zu einem der beiden Therapieschemata (intensivierte Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie) Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen identifiziert wurden; Klarstellung, dass diese Darstellung nicht auf publizierte Studien beschränkt ist.
- Redaktionelle Überarbeitung.

## 4 Methoden

### 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

#### 4.1.1 Population

Eingeschlossen werden Studien zu Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 (laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO [3]), die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses jünger als 18 Jahre waren.

Für Insulin Glulisin ergibt sich aus dem Zulassungsstatus darüber hinaus folgende zusätzliche Charakterisierung der Population: Insulin Glulisin ist laut Fachinformation [4] nicht zugelassen bei Kindern unter 6 Jahren.

Studien, in die auch Patienten unter 6 Jahren (Insulin Glulisin) oder Patienten ab 18 Jahren (alle Insulinanaloga) eingeschlossen waren, werden berücksichtigt, sofern

- der Anteil der relevanten Patienten (< 18 Jahre; für Insulin Glulisin auch  $\geq 6$  Jahre) mindestens 80% beträgt oder
- entsprechende Subgruppenanalysen mit mindestens 10 Kindern / Jugendlichen in jeder Behandlungsgruppe vorliegen.

#### 4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen werden Studien, in denen eines der 3 genannten kurzwirksamen Insulinanaloga untersucht wird, entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin (Normalinsulin) oder einem anderen der 3 Insulinanaloga. Es werden auch Studien zu Fertiggemischen aus kurz- und langwirksamen Insulinbestandteilen (Mischinsuline) eingeschlossen, mit der Maßgabe, dass der jeweilige Anteil an kurz- und langwirksamen Bestandteilen zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar ist. Der Applikationsmodus muss für die Test- und Vergleichsintervention identisch sein (z. B.: mittels multipler subkutaner Injektion oder mittels Insulinpumpe). Die Intervention und die Vergleichsbehandlung müssen in den Studien jeweils innerhalb des Zulassungsstatus (d. h. gemäß den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen) angewendet werden.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung mit einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung muss diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung sowohl Bestandteil der Prüf- als auch der Vergleichsintervention sein. Zudem muss auch die Art der Anwendung der Blutzucker senkenden Behandlung (z. B. Intensität, Applikationsort) zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar sein.

Die Bewertung erfolgt für die ggf. unterschiedlichen Therapieschemata (z. B. IIT / CSII) getrennt voneinander.

### 4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patienten-relevanter Therapieziele ermöglichen:

- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
- terminale Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen)
- ketoazidotische Komata
- Qualität der Blutzucker senkenden Therapie unter gemeinsamer Betrachtung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämierate (schwere und nicht schwere Hypoglykämien)
- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Morbidität
- kardiovaskuläre Mortalität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität
- gefäßbedingte nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Mortalität
- stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
- durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- 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 [5].

Für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### **4.1.5 Behandlungsdauer**

Der vorliegende Bericht soll den Nutzen einer Langzeitbehandlung kurzwirksamer Insulinanaloga sowohl im Vergleich zu Humaninsulin als auch untereinander darstellen. Bezüglich mikrovaskulärer Folgekomplikationen sind insbesondere mehrjährige Studien als relevant anzusehen. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die Blutzucker senkende Wirkung über mehrere Monate hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Hypoglykämien) gegenübergestellt werden kann. In die vorliegende Untersuchung gehen daher nur Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen ein, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- bzw. Umstellungsphase zu gewährleisten. Auf die Notwendigkeit, Langzeitstudien durchzuführen, um Informationen über die Sicherheitsaspekte von Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche zu erhalten, weist auch die speziell auf die Durchführung pädiatrischer Studien ausgerichtete ICH E 11 Guideline [2] hin. Die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss geht 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 [6].

#### 4.1.6 Einschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Kinder und Jugendliche mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1, wie unter 4.1.1 definiert
E2	Prüfintervention: Insulin Aspart, Insulin Glulisin oder Insulin Lispro, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen, wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: kurzwirksames Humaninsulin oder jeweils ein anderes der 3 oben genannten Insulinanaloga, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen, wie unter 4.1.2 definiert
E4	Zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung vergleichbar, wie unter 4.1.2 definiert
E5	Mindestens eine der in 4.1.3 aufgeführten Zielgrößen
E6	Randomisierte kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet); vgl. 4.1.4
E7	Behandlungsdauer $\geq$ 24 Wochen (bei Cross-over-Studien je Behandlungsarm); vgl. 4.1.5
E8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
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 [7] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

#### 4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien, die sich aus dem geänderten Zulassungsstatus für den Studieneinschluss ergeben, entsprechend aktualisiert und an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

#### 4.3 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung ist es, sowohl vollständig publizierte als auch nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Langzeitbehandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 wesentliche Informationen liefern.

### 4.3.1 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien werden die Ergebnisse der Suche, die bereits für das Projekt A05-02[1] unternommen wurde, herangezogen und die Suche aktualisiert. Analog zum Projekt A05-02 wird die Suche in den folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials [Clinical Trials])
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte); Identifikation durch die Suche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database

### 4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien werden die folgenden Schritte, die bereits für das Projekt A05-02 unternommen wurden, aktualisiert:

- Schriftliche Anfrage an die Firmen Novo Nordisk Pharma GmbH (Insulin Aspart), Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH (Insulin Glulisin) und Lilly Deutschland GmbH (Insulin Lispro)
- Suche nach Hinweisen auf abgeschlossene Studien in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern der Hersteller, des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA, <http://www.clinicalstudyresults.org>) und im Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)

## 4.4 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobene Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

In einem ersten Schritt extrahiert ein Reviewer systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen und bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Ein zweiter Reviewer überprüft die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst.

#### 4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt, bewertet. Dazu werden insbesondere folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnissteuerte Berichterstattung

##### B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnissteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird mit „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt sind. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial ist eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt in „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

## 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 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. Ausnahmen von dieser Regel können z.B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [8]. Dieses Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [9]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden.

### 4.5.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar sind, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen (ITT), so wie sie in den Publikationen beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [10]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung aus den Publikationen nicht entnehmbar sind, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz.

Mittels Forest-Plots werden die Effektschätzer und deren Konfidenzintervalle aus den Studien zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [11]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Ansonsten werden die Ergebnisse zum einen nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt, zum anderen hinsichtlich potenziell Heterogenität erzeugender Faktoren untersucht. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.4).

### 4.5.3 Sensitivitätsanalysen

Bei einer Heterogenität der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen wird die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis kann zum Beispiel dazu führen, dass nur „ein Hinweis auf“ anstelle eines „Belegs für“ einen Zusatznutzen attestiert wird.

### 4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden, sofern sinnvoll und möglich, hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können Patientencharakteristika sowie Spezifika der Behandlungen sein. In diese Untersuchung werden die publizierten Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Des Weiteren erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen (zur Berücksichtigung von Studienspezifika) und / oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Zeitpunkt der Insulingabe
- Geschlecht
- Alter (< 6 Jahre, 6–11 Jahre, 12–18 Jahre)
- spezielle Patientengruppen (z. B. Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen)
- bei Feststellung von bedeutsamer Heterogenität zwischen den Studien im Rahmen einer Meta-Analyse ggf. – soweit identifiziert – für die für die Heterogenität verantwortlichen Merkmale

Sollten aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte auf weitere mögliche Effektmodifikatoren vorliegen, werden diese ebenfalls betrachtet.

Werden im Rahmen dieser Untersuchung mögliche Effektmodifikatoren identifiziert, erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

#### **4.6 Ergänzende Darstellung von Kurzzeitstudien**

Die im Abschnitt 4.1.5 festgelegte Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung gilt unabhängig vom Therapieschema, das in der Studie angewendet wird (z. B. intensivierete Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie). Analog zum Bericht A05-02 [1] werden ergänzend Kurzzeitstudien dargestellt um zu prüfen, ob sich aus diesen Anhaltspunkte für Effektunterschiede zwischen den Behandlungsoptionen ergeben. Die Ergebnisse dieser Studien fließen nicht in die Nutzenbewertung ein. Für diese Darstellung werden Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen, aber mindestens 12 Wochen herangezogen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. 30.03.2007 [Zugriff: 26.08.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-02\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).
2. European Medicines Agency. ICH Topic E 11: clinical investigation of medicinal products in the paediatric population; step 5 [online]. 01.2001 [Zugriff: 11.02.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>.
3. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation; part 1; diagnosis and classification of diabetes mellitus [online]. 1999 [Zugriff: 26.08.2008]. URL: [http://www.diabetes.com.au/pdf/who\\_report.pdf](http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf).
4. Sanofi Aventis. Apidra 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2008.
5. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): MR000012.
6. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [online]. 30.05.2002 [Zugriff: 11.02.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
7. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.
8. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
9. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
11. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.