

**Langwirksame Insulinanaloga zur
Behandlung des Diabetes mellitus
Typ 1**

Amendment 1 zum Berichtsplan

Auftrag A05-01
Version 1.0
Stand: 27.06.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Telefon: +49 (0) 221-35685-0

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

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.

Zum Berichtsplan A05-01 und dem dazugehörigen Amendment können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Änderung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de) ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Das vorliegende Amendment soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Amendment 1 zum Berichtsplan A05-01. Köln: IQWiG; 2007.

Gegenstand des vorliegenden Amendments

Das vorliegende Amendment beschreibt 6 Änderungen im Vergleich zu den im Berichtsplan vom 16.10.2005 gemachten Angaben.

1. Spezifizierung der Definition der Vergleichsbehandlung
2. Formulierung der Zielgrößen ohne Effektrichtung
3. Spezifizierung der sonstigen Studiencharakteristika
4. Spezifizierung der Behandlungsdauer bei Cross-over-Studien
5. Zusätzliche Sensitivitätsanalyse
6. Änderung des Zeitplans und Darstellung des Zeitplans im Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan geänderte Textstellen sind jeweils unterstrichen.

Ad 1) Spezifizierung der Definition der Vergleichsbehandlung

Mittellang- und langwirksame Insuline werden unter dem Begriff „Verzögerungsinsuline“ zusammengefasst. Dadurch kommt es zu folgender Änderung des **Abschnitts 2 „Ziel der Untersuchung“** des Berichtsplans:

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

und

- die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 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 und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

Weiterhin kommt es zu einer Änderung des **Abschnitts 3.2 „Intervention und Vergleichsbehandlung“**. In diesem Abschnitt wird ebenfalls die Applikationsart der zusätzlichen Blutzucker senkenden Behandlung spezifiziert. Somit lautet der Abschnitt nun folgendermaßen:

Eingeschlossen werden Studien, in denen eines der zwei im Abschnitt 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 kurzwirksamen Insulinanalogon) muss diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (kurzwirksames Insulinanalogon) sowohl Bestandteil der Vergleichsbehandlung als auch in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

Die Applikation von Test- und Vergleichsintervention muss subkutan über einen identischen Mechanismus (z.B. mittels multipler subkutaner Injektionen) erfolgen. Auch eine eventuelle zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung muss jeweils in beiden Gruppen über einen identischen Mechanismus appliziert werden.

Ad 2) Formulierung der Zielgrößen ohne Effektrichtung

Die Zielgrößen werden ohne Effektrichtung angegeben. Dadurch ändert sich der **Abschnitt 3.3 „Zielgrößen“** des Berichtsplans vollständig und lautet nun wie folgt:

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

- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputation (Minor- und Majoramputation)
- ketoazidotisches Koma
- Hypoglykämie, insbesondere schwere Hypoglykämie
- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit
- HbA1c, sofern auch die Rate schwerer Hypoglykämien berichtet wird

Ad 3) Spezifizierung der sonstigen Studiencharakteristika

Durch Spezifizierung der Begründung für den Einschluss von Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen ergibt sich folgender geänderter **Abschnitt 3.5 „Sonstige Studiencharakteristika“** des Berichtsplans:

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) gegenübergestellt 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 [1].

Ad 4) Spezifizierung der Behandlungsdauer bei Cross-over-Studien

Die Behandlungsdauer für Cross-over-Studien wird spezifiziert. Dadurch ändert sich das Einschlusskriterium E6 des **Abschnitts 3.6 „Ein-/Ausschlusskriterien“** des Berichtsplans wie folgt:

E6	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen (bei Cross-over-Studien je Periode)
----	---

Ad 5) Zusätzliche Sensitivitätsanalyse

Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse ist bez. des Ein- bzw. Ausschlusses von Studien mit einer Behandlungsdauer > 6 Monate geplant.

Hieraus ergibt sich folgender geänderter **Abschnitt 6.2 „Sensitivitätsanalyse“** des Berichtsplans:

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

- biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung
- in den Publikationen beschriebene Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen, sofern möglich
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten im Falle einer Meta-Analyse
- Behandlungsdauer

Ad 6) Änderung des Zeitplans und Darstellung des Zeitplans im Berichtsplan

Aufgrund des geänderten Verfahrens (Anhörung zum Berichtsplan) ändert sich der **Zeitplan (bisher Abschnitt 8.1 des Berichtsplans)**. Der aktualisierte Zeitplan wird auf der Internetseite des Instituts unter www.iqwig.de dargestellt. Der Abschnitt 8.1 des Berichtsplans entfällt.

Literaturverzeichnis

1. 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>.