



**Berichtsplan
zum Bericht
„Langwirksame Insulinanaloga
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“**

[Auftrag A05-01]

Version 1.0

Stand: 16. Oktober 2005

Thema:

Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-01

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: A05-01@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	4
2	Ziel der Untersuchung	7
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
3.1	Population.....	8
3.2	Intervention und Vergleichsbehandlung.....	8
3.3	Zielgrößen.....	9
3.4	Studientypen	10
3.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	10
3.6	Ein-/Ausschlusskriterien.....	11
4	Informationsbeschaffung	12
5	Informationsbewertung.....	14
6	Informationssynthese und –analyse.....	15
6.1	Meta-Analyse	15
6.2	Sensitivitätsanalyse.....	15
6.3	Subgruppenanalyse.....	15
7	Literaturverzeichnis	17
8	Anhang	19
8.1	Zeitplan.....	19
8.2	Abkürzungsverzeichnis	20

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.2.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 2.2.2005.

Insulin und Insulinanaloga

Die medikamentöse Blutzucker senkende Behandlung wird bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 immer mit Insulin durchgeführt. Im Wesentlichen unterscheidet man dabei kurz-, mittellang- und langwirksame Substanzen. Als „kurzwirksam“ werden solche Insuline oder Insulinzubereitungen bezeichnet, deren Blutzucker senkende Wirkung im Regelfall spätestens 30-60 Minuten nach subkutaner Injektion eintritt, diese ihr Maximum 2-3 Stunden nach Injektion erreicht und für ca. 4-8 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 nachweisbarem Wirkmaximum. Für den vorliegenden Bericht werden mittellang- und langwirksame Insuline unter dem Begriff „langwirksam“ zusammengefasst, da das mit ihrem Einsatz verbundene Behandlungsziel, die von dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängige stetige Versorgung mit geringen Mengen Insulin (Basalrate), identisch ist.

Zurzeit stehen für die Insulintherapie im Wesentlichen strukturell unverändertes Insulin (Humaninsulin) und Insulinanaloga zur Verfügung. Als Insulinanaloga bezeichnet man Insulin ähnliche 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 könnten z.B. ein schnellerer Eintritt der Wirkung, eine längere oder kürzere Wirkdauer oder eine geringere Wirkspiegelvariabilität resultieren.

Langwirksame Insulinanaloga wurden mit dem Ziel einer möglichst gleichmäßigen Freisetzung von Insulin über einen langen Zeitraum entwickelt, um im Vergleich zu den bisherigen konventionellen langwirksamen Insulinpräparaten auf Basis von Humaninsulin

(z.B. NPH-Insulin, Insulin Ultralente) eine längere Wirkdauer und/oder eine geringere Wirkspiegelvariabilität zu erreichen. Zurzeit sind für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 die langwirksamen Insulinanaloga Insulin Detemir (Levemir[®]) und Insulin Glargin (Lantus[®]) zugelassen.

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 reversibel an Albumin bindet. Dies soll die Wirkung weiter verlängern und Absorption und Wirkprofil im Vergleich zu NPH-Insulin reproduzierbarer machen. Abhängig von der Dosis wirkt Detemir bis zu 24 Stunden lang mit einer maximalen Serumkonzentration nach sechs bis acht Stunden [1]. Insulin Detemir wurde in früheren Studien in unterschiedlichen molaren Konzentrationen verwendet, z.B. 600 nmol/ml, 1200 nmol/ml und 2400 nmol/ml [2]. Unterschiedliche Konzentrationen können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [2]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Zubereitungen mit einer Wirkstoffkonzentration von 2400 nmol/ml erhältlich [3].

Insulin Glargin unterscheidet sich von Humaninsulin durch den Austausch der Aminosäure Asparagin an Position 21 der A-Kette gegen Glycin sowie durch zwei zusätzliche Arginin-Moleküle am Ende der B-Kette. Als Resultat ist Glargin im sauren Milieu löslich, im physiologischen pH des Subkutangewebes bilden sich schwerlösliche Kristalle. Dadurch verzögert sich die Absorption mit Wirkeintritt nach zwei bis vier Stunden und einer Wirkdauer von mehr als 24 Stunden [4]. Zur Stabilisierung der Zubereitung wird Glargin Zink beigemischt. In früheren Studien wurden unterschiedliche Zinkanteile verwendet, z.B. 15 µg/ml, 30 µg/ml oder 80 µg/ml [5,6]. Unterschiedliche Zinkanteile können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [5]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Zubereitungen mit einem Zinkanteil von 30 µg/ml verfügbar [7].

Aus der geänderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der langwirksamen Insulinanaloga lassen sich potenzielle Vorteile hypothetisch ableiten, z.B. eine geringere Hypoglykämierate und eine stabilere, d.h. im Tagesverlauf gleichmäßigere Blutzucker senkende Wirkung. Dies wiederum könnte mit gesteigerter Lebensqualität und höherer Behandlungszufriedenheit der Patienten einhergehen.

Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1

In Interventionsstudien wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wiederholt nachgewiesen, dass eine langfristige intensive Blutzuckersenkung mit Insulin die Häufigkeit des Auftretens und die Progression der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Nephropathie und der diabetischen Neuropathie reduziert respektive verzögert [8]. Die Evidenz aus vorliegenden Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unterstützt die Hypothese, dass der HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckereinstellung einen geeigneten Surrogatparameter für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstellt [8, 9]. Da insulinspezifische nützliche oder schädliche Effekte nicht ausgeschlossen werden können, ist die alleinige Verwendung des HbA1c-Wertes zur Nutzenbewertung der Analoga allerdings unzureichend.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für einige Vertreter der Gruppe der Insulinanaloga wurden in in-vitro-Studien und in Tierexperimenten ein im Vergleich zu Humaninsulin erhöhtes mitogenes Potenzial und/oder Unterschiede in der Insulin- und IGF-I-Rezeptor-Bindungsaffinität beschrieben. Beides ist für die einzelnen Insulinanaloga jeweils unterschiedlich ausgeprägt, und die jeweilige Relevanz bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus lässt sich auf der Grundlage solcher Studien nicht sicher klären [10-15]. Zu dieser Einschätzung kommen auch die Europäische (EMA) und die US-amerikanische (FDA) Zulassungsbehörde [16-19].

2 Ziel der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

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).

3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1 Population

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 laut Studienangabe, z.B. nach Definition der WHO [20].

3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen werden Studien, in denen eines der zwei im Abschnitt 2 genannten langwirksamen Insulinanaloga untersucht wurde, entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit einer langwirksamen, auf Humaninsulin basierenden Insulinzubereitung (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 der Prüfsubstanzen muss in beiden Gruppen subkutan über einen identischen Mechanismus (z.B. mittels multipler subkutaner Injektionen oder Insulinpumpe) erfolgen.

3.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion der Erblindungsrate
- Reduktion der Rate terminaler Niereninsuffizienzen (Dialyse oder Nierentransplantation)
- Reduktion der Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen)
- Reduktion der Rate ketoazidotischer Komata
- Reduktion der Rate an Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien
- Reduktion der Gesamtmortalität
- Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität
- Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion der Rate stationärer Behandlungen jeglicher Ursache
- Reduktion der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik
- Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und der Therapiezufriedenheit
- HbA1c, sofern auch die Rate schwerer Hypoglykämien berichtet wird

3.4 Studientypen

Randomisierte klinische 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 3.3 genannten Therapieziele und alle unter 3.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studie möglich und praktisch durchführbar.

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

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Die vorliegende Untersuchung soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Insulinanaloga darlegen. Bezüglich mikrovaskulärer Folgekomplikationen 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 hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z.B. Hypoglykämien) gegenüber gestellt werden kann. In die vorliegende Untersuchung fließen daher nur Studien mit einer minimalen Laufzeit von 24 Wochen ein.

3.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

Einschlusskriterien

- E1 Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 wie unter 3.1 definiert
- E2 Intervention: wie unter 3.2 definiert
- E3 Vergleichsbehandlung: wie unter 3.2 definiert
- E4 Aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen abgeleitete Zielgrößen
- E5 Randomisierte, kontrollierte Studie
- E6 Behandlungsdauer \geq 24 Wochen

Ausschlusskriterien

- A1 Tierexperimentelle Studien
- A2 Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
- A3 Keine Volltext-Publikation verfügbar^a

a: Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> - CENTRAL - EMBASE - MEDLINE
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: (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Instituts-Berichts 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 (CCTR, 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

Eine erste Recherche nach themenrelevanten Studien erfolgte in den genannten Datenbanken bereits vor Fertigstellung des Berichtsplans. Ebenso wurde bei den jeweiligen Herstellern bereits vorab hinsichtlich relevanter Studien angefragt. Nach Fertigstellung des Berichtsplans erfolgt eine Nachrecherche für den durch die Erstrecherche nicht erfassten Zeitraum.

5 Informationsbewertung

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

6 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.

6.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus einem Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

6.3 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.

7 Literaturverzeichnis

1. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 2577-2595.
2. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Application Number 21-536: Levemir (Insulin Detemir) – Medical Review(s) (2005).
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021-536_Levemir_medr.PDF; Zugriff am 21.9.2005.
3. Persönliche Email-Kommunikation mit Novo Nordisk Pharma GmbH, 22.9.2005.
4. 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: 644-649.
5. Roskamp R, Park C. Long acting insulin-analogs. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl. 2): B109-B113.
6. 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).
7. Persönliche Email-Kommunikation mit Sanofi Aventis Deutschland GmbH, 20.9.2005.
8. Oduneye F. Insulin pumps, conventional and intensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus. In Foxcroft DR, Muthu V (Eds) *STEER: Succinct and Timely Evaluated Evidence Reviews* 2002; 2: 2005.
9. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21: 657-665.
10. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 75: 1028-1036.
11. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 259-285.
12. Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, et al. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 1996; 315 (Pt 1): 271-279.

13. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl. 2): S25-S31.
14. Kellerer M, Haring HU. Insulin analogues: impact of cell model characteristics on results and conclusions regarding mitogenic properties. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 63-64.
15. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
16. European Public Assessment Report (EPAR) on Levemir (Insulin Detemir) – Scientific Discussion (2004).
<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/levemir/093604en6.pdf>; Zugriff am 21.9.2005.
17. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application Number 21-536: Levemir (Insulin Detemir) – Pharmacology Review(s) (2005).
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021-536_Levemir_pharmr.PDF; Zugriff am 21.9.2005.
18. European Public Assessment Report (EPAR) on Lantus (Insulin Glargine) – Scientific Discussion (2003).
<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/061500en6.pdf>; Zugriff am 21.9.2005.
19. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application Number 21-081: Lantus (Insulin Glargine) – Pharmacology Review(s) (2000).
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P1.pdf und
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P2.pdf; Zugriff am 21.9.2005.
20. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of the WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva 59 p., 1999, WHO/NCD/NCS/99.2.
21. Altman DG, Schulz KF, Moher D for the CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	März 2006
Einholung von Stellungnahmen	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	April/Mai 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Mai/Juni 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Untergruppe des glykolisierten Hämoglobin (HbA1)
HTA	Health Technology Assessment
IGF-I-Rezeptor	Insulinlike growth factor I
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NPH-Insulin	Neutral Protamin Hagedorn-Insulin
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	World Health Organization