

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

## **Berichtsplan**

Auftrag A05-01  
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 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 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 1; NPH-Insulin

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Berichtsplan A05-01. Köln: IQWiG; 2008.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung .....</b>	<b>6</b>
<b>3 Projektablauf .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>7</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans .....</b>	<b>7</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>9</b>
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	9
4.1.3 Zielgrößen .....	9
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	10
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien .....	11
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>12</b>
<b>4.3 Informationsbewertung .....</b>	<b>13</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>13</b>
4.4.1 Meta-Analyse .....	13
4.4.1.1 Einbeziehung von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD) .....	13
4.4.2 Sensitivitätsanalyse .....	14
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	14
<b>5 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>15</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA .....	5
Tabelle 2: Übersicht der Einschlusskriterien .....	11
Tabelle 3: Übersicht der Ausschlusskriterien.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IIT	intensivierte Insulintherapie
IPD	individuelle Patientendaten
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
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 1

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 beruht zwingend auf einer lebenslangen Substitution mit Insulin. Andere Therapieformen, wie z. B. die Inselzelltransplantation, befinden sich im experimentellen Stadium und stellen zurzeit noch keine Alternative zur Insulinbehandlung dar [1].

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, nämlich die von dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängige stetige Versorgung mit geringen Mengen Insulin, identisch ist.

Bei der Insulintherapie unter Verwendung von Verzögerungsinsulinen unterscheidet man im Wesentlichen 2 Therapieformen: die konventionelle (CIT) und die intensivierete Insulintherapie (IIT). Die intensivierete 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.

Im Gegensatz zur IIT steht eine Reihe von Arten der Insulinbehandlung, die verschiedene Formen der konventionellen Insulintherapie (CIT) darstellen. Diese 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. Diese Form der Insulintherapie wird bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nur in Ausnahmefällen angewendet.

Da die Begrifflichkeiten der verschiedenen Therapieregimes international nicht einheitlich verwendet werden, werden im Folgenden die oben stehenden Definitionen verwendet, die auch bei der Bewertung der in den einzuschließenden Studien angewandte Therapieform Anwendung finden werden.

### **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 Insulinanaloga wurden mit dem Ziel einer möglichst gleichmäßigen Freisetzung von Insulin über einen langen Zeitraum entwickelt, um im Vergleich zu den bisherigen konventionellen Verzögerungsinsulinen auf Basis von Humaninsulin (z. B. NPH-Insulin) 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 sich 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 6 bis 8 Stunden [2]. Insulin Detemir wurde in früheren Studien in unterschiedlichen molaren Konzentrationen verwendet, z. B. 600 nmol/ml, 1200 nmol/ml und 2400 nmol/ml [3]. Unterschiedliche Konzentrationen können zu unterschiedlichen

Wirkprofilen führen [3]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Zubereitungen mit einer Wirkstoffkonzentration von 2400 nmol/ml erhältlich [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 bilden sich schwer lösliche Kristalle. Dadurch verzögert sich die Absorption mit Wirkeintritt nach 2 bis 4 Stunden und einer Wirkdauer von mehr als 24 Stunden [5]. 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 [6,7]. Unterschiedliche Zinkanteile können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [6]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Zubereitungen mit einem Zinkanteil von 30 µg/ml verfügbar [8].

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**

Durch Interventionsstudien wurde 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 [9]. In epidemiologischen Studien ist zu beobachten, dass das Auftreten kardiovaskulärer Todesfälle mit dem Vorliegen einer diabetischen Nephropathie assoziiert ist [10]. Dadurch könnte der HbA1c-Wert durchaus eine indirekte Bedeutung für das Risiko makrovaskulärer Komplikationen haben. Die direkte Bedeutung der Blutzuckersenkung für die Reduktion makrovaskulärer Ereignisse ist bislang jedoch unklar. Die Therapie war in den relevanten Interventionsstudien insbesondere auf eine Reduktion präprandialer Blutzuckerwerte und des HbA1c ausgerichtet. Die Evidenz aus den vorliegenden Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unterstützt daher die Hypothese, dass der HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckereinstellung einen geeigneten Surrogatparameter für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstellt [9,11]. Für die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte ist hingegen unklar bzw. umstritten, ob und inwieweit diese die Rate schwerwiegender mikro- und / oder makrovaskulärer Ereignisse reduziert [12,13].

Da insulinspezifische nützliche oder schädliche Effekte nicht ausgeschlossen werden können, ist in jedem Fall die alleinige Verwendung von Parametern der Blutzuckersenkung zur Nutzenbewertung der Analoga allerdings unzureichend.

### **Gegenüberstellung Nutzen- und Schadenaaspekte**

Für die 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 [14]. Hintergrund für diese Entscheidung war das gehäufte Auftreten von Retinopathieprogressionen unter Insulin Glargin in einer Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus.

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“ [15]. 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 [3,16-20].

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

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><b>EMEA 2004</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das mitogene Potenzial von Insulin Detemir scheint gegenüber Humaninsulin reduziert zu sein.</li> <li>- 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.</li> <li>- Standard-Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.</li> </ul>	<p><b>Date 04.08.2003</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wurde gezeigt, dass Insulin Detemir gegenüber Humaninsulin eine geringere Rezeptor-Bindungsaffinität und [...] geringeres mitogenes Potenzial besitzt.</li> <li>- Standard-Karzinogenitätsstudien über 2 Jahre bei Tieren wurden nicht durchgeführt.</li> </ul>
Insulin Glargin	<p><b>Updated until September 2003</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Das Auftreten maligner fibröser Histiocytoome 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.</li> </ul>	<p><b>Review completion date 19.01.2000</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- [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.</li> <li>- 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 Histiocytoome geführt. Die Relevanz [...] für Menschen ist unklar, aber die Einstichstellen sollten [...] überwacht werden.</li> </ul>

## 2 Ziele der Untersuchung

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 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 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA am 02.02.2005.

Zum Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.10.2005 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
- Die Wahl der Mindeststudiendauer wurde umfassender begründet und um die Mindeststudiendauer für Cross-over-Studien erweitert.

- 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 ersetzt durch „gemeinsame Betrachtung von HbA1c und dem Auftreten von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien“, da sie unabhängig vom HbA1c-Wert als Maß der Blutzuckersenkung nicht sinnvoll interpretiert werden kann. Andererseits ist es sinnvoll den HbA1c-Wert mit gleichzeitiger Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien zu interpretieren.
- Die Zielgrößen „Lebensqualität“ und „Behandlungszufriedenheit“ werden im Berichtsplan Version 2.0 einzeln aufgeführt. Dies dient zur Klarstellung, dass es sich um 2 unterschiedliche Zielgrößen handelt.
- 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 1 laut Studienangabe, z.B. nach Definition der WHO [21].

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Eingeschlossen werden Studien, in denen eines der 2 in Kapitel 2 genannten langwirksamen Insulinaloga untersucht wurde, entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierendem 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 der Prüfsubstanzen muss in beiden Gruppen subkutan über einen identischen Mechanismus (z.B. mittels multipler subkutaner Injektionen) erfolgen.

#### **4.1.3 Zielgrößen**

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

- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputation (Minor- und Majoramputation)
- ketoazidotisches Koma
- gemeinsame Betrachtung des HbA1c-Wertes und des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien\*
- 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 Arzneimittelwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit

\*Die beiden Zielgrößen HbA1c-Wert und Hypoglykämien können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie in direktem Zusammenhang stehen. Der HbA1c-Wert wird dabei einerseits zur Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien herangezogen. Andererseits gilt der HbA1c-Wert bei Diabetes mellitus Typ 1 als Surrogatendpunkt für das Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen. Eine Interpretation ist sinnvoll unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien.

#### 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.

In 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 [22].

#### 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

<b>Einschlusskriterien</b>	
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

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine 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 [23] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

## 4.2 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"> <li>▪ EMBASE</li> <li>▪ MEDLINE</li> <li>▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)</li> </ul>
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"> <li>▪ Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden.</li> <li>▪ Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.</li> </ul>
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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)</li> <li>▪ Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA</li> <li>▪ Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar</li> <li>▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften</li> <li>▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten</li> </ul>

### **4.3 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.

### **4.4 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.

#### **4.4.1 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.

##### **4.4.1.1 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 4.2) identifizierten Meta-Analysen jeweils dahin gehend 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. 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 [24]. 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 [23]), 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.

#### **4.4.2 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

#### **4.4.3 Subgruppenanalyse**

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

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- ggf. unterschiedliche Diabetesdefinitionen
- 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. Martin S, Dreyer M, Kiess W, Lüdecke H-J, Müller UA, Schatz H et al. Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 [Online-Text]. 2007 [Zugriff am: 7.12.2007]. Gelesen unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/057-013.pdf>.
2. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: A review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64(22): 2577-2595.
3. 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](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021-536_Levemir_medr.PDF).
4. Novo Nordisk GmbH. Persönliche E-Mail Kommunikation zur Wirkstoffkonzentration (persönliche Kommunikation vom 22.9.2005).
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. Oduneye F. Insulin pumps, conventional and intensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus. *Steer* 2002; 2(4): 1-8.
10. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28(8): 590-596.
11. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-665.
12. Buse JB. Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? No! *Diabetes care* 2003; 26(5): 1615-1618.
13. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11): 1306-1316.
14. 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/2005/21081s0171bl.pdf>.

15. 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](http://www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/diabetes2/4_3insulintherapie/view).
16. 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>.
17. 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>.
18. 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](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021-536_Levemir_pharmr.PDF).
19. 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](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P1.pdf).
20. 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](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P2.pdf).
21. 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.
22. 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>.
23. 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.
24. 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>.