



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

[Auftrag A05-02]

Version 1.0

Stand: 3. August 2005

Thema: Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-02

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: A05-02@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	4
2	Ziel der Untersuchung	6
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
3.1	Population.....	7
3.2	Intervention und Vergleichsbehandlung.....	7
3.3	Zielgrößen.....	7
3.4	Studientypen	8
3.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	8
3.6	Ein-/Ausschlusskriterien.....	9
4	Informationsbeschaffung	11
5	Informationsbewertung.....	13
6	Informationssynthese und –analyse.....	14
6.1	Meta-Analyse	14
6.2	Sensitivitätsanalyse.....	14
6.3	Subgruppenanalyse.....	14
7	Literaturverzeichnis	16
8	Anhang	18
8.1	Zeitplan.....	18
8.2	Abkürzungsverzeichnis	19

1 Hintergrund

Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.2.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung kurzwirksamer 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. Für die Insulintherapie stehen zurzeit im Wesentlichen strukturell unverändertes Insulin (Humaninsulin) und Insulinanaloga zur Verfügung. Als Insulinanaloga bezeichnet man Insuline, 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 Wirkdauer oder ein über längere Zeit gleichmäßiger Wirkspiegel resultieren.

Das Wirkprinzip der so genannten kurzwirksamen Insulinanaloga ist, dass auf Grund ihrer Strukturänderung die Selbstassoziationstendenz der Insulinmoleküle reduziert ist und die Insulinanaloga daher bei subkutaner Gabe schneller resorbiert werden [1]. Damit wird ein rascherer Wirkeintritt mit initial höherer Wirkung, daraus resultierenden niedrigeren postprandialen Blutzuckerwerten und insgesamt kürzerer Wirkdauer erreicht [1, 2]. Aus der geänderten Pharmakokinetik der Insulinanaloga lassen sich potenzielle Vorteile hypothetisch ableiten, z.B. eine geringere Hypoglykämierate oder 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 Typ 1 Diabetes mellitus

Ob und inwieweit eine gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte die Rate schwerwiegender mikro- und/oder makrovaskulärer Ereignisse reduziert, ist zunächst unklar. Demgegenüber wurde durch Interventionsstudien 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 [3]. 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 [3, 4]. 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

Eine intensive Blutzucker senkende Behandlung ist mit der Gefahr des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien verbunden [3]. Für die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Blutzucker senkenden Substanz ist daher die Darstellung des Hypoglykämierisikos in jedem Fall notwendig.

Für einige Vertreter der Gruppe der kurz- und langwirksamen Insulinanaloga wurden in *in vitro*- und in Tierexperimenten ein im Vergleich zu Humaninsulin erhöhtes mitogenes Potenzial sowie 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 Typ 1 ist unklar [5-10]. Zur informierten Nutzen-Schaden-Abwägung ist daher auch die Beschreibung von diesbezüglichen Langzeiteffekten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu einer Behandlung mit Humaninsulin notwendig.

2 Ziel der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin und
- die vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloge untereinander, jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

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

- Insulin Aspart
- Insulin Glulisin
- Insulin Lispro

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 jeglichen Alters (auch unter 18 Jahren) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 laut Studienangabe, z.B. nach der Definition der WHO [11].

3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen werden Studien, in denen eines der drei genannten kurzwirksamen Insulinanaloga untersucht wurde, entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin (Normalinsulin) oder einem anderen der drei Insulinanaloga. Im Falle einer Kombinationsbehandlung des Insulinanalogons mit einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung (z.B. Insulin Aspart kombiniert mit langwirksamem Insulin, z.B. NPH-Insulin) muss diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (NPH-Insulin) sowohl Bestandteil der Vergleichsbehandlung sein als auch in Deutschland zugelassen und verfügbar sein. Darüber hinaus werden Studien zu Fertigmischungen aus kurz- und langwirksamen Insulinbestandteilen (Mischinsuline) nur dann eingeschlossen, wenn der jeweilige Anteil an kurz- und langwirksamen Bestandteilen zwischen den Behandlungsgruppen identisch ist (z.B. 30% kurzwirksame Bestandteile, 70% langwirksame Bestandteile in beiden Behandlungsgruppen). Die Applikation muss in beiden Gruppen subkutan über einen identischen Mechanismus (z.B. CSII oder multiple subkutane Injektionen) erfolgen.

3.3 Zielgrößen

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

- Reduktion der Erblindungsrate
- Reduktion der Rate terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit
- 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 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 Insulinaloga 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) gegenübergestellt 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
- E2 Prüfintervention: Insulin Aspart, Insulin Glulisin oder Insulin Lispro, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen; Applikationsort: subkutan
- E3 Vergleichsbehandlung: kurzwirksames Humaninsulin oder jeweils ein anderes der drei oben genannten Insulinanaloga, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen in einem zur Prüfintervention identischen Mischverhältnis; Applikationsort: subkutan
- E4 Optionen für eine Kombination mit anderen Blutzucker senkenden Behandlungen:
 - 1. in beiden Gruppen keine zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung
 - 2. in beiden Gruppen vergleichbare und in Deutschland verfügbare und ggf. zugelassene Blutzucker senkende Behandlung
- E5 Identischer Applikationsmodus der Prüfintervention und Vergleichsbehandlung (z.B. CSII, multiple subkutane Injektion)
- E6 Aus den im Abschnitt 3.3 formulierten Therapiezielen abgeleitete Zielgrößen
- E7 Randomisierte, kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet)
- E8 Behandlungsdauer ≥ 24 Wochen
- E9 Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

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 [2] 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 Aspart, Insulin Glulisin und Insulin Lispro bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> (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 wurden die jeweiligen Hersteller bereits vorab hinsichtlich relevanter Studien angefragt. Mit 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 als 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 (siehe 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 ein 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
- Ggf. zusätzliche Blutzucker senkende Therapie
- bei Feststellung von bedeutsamer Heterogenität zwischen den Studien im Rahmen einer Meta-Analyse (I^2 -Wert > 50% [13] bzw. $p < 0.2$ bei einem statistischen

Interaktionstest [14]) ggf. – und soweit identifiziert – für die für die Heterogenität verantwortlichen Merkmale.

7 Literaturverzeichnis

1. Heise T, Heinemann L. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: an evidence-based medicine assessment. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 1303-1325.
2. Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 325-340.
3. 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(4). Wessex Institute for Health Research & Development, University of Southampton.
4. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21: 657-665.
5. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn RC. 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.
6. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 259-285.
7. Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, et al. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 1996; 315: 271-279.
8. 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.
9. 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.

10. Kellerer M, Häring HU. Insulin analogues: Impact of cell model characteristics on results and conclusions regarding mitogenic properties. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 63-64.
11. 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. Geneva; 59p., WHO/NCD/NCS/99.2.
12. 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.
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560.
14. Koch A, Ziegler S. Meta-analysis as a tool for evaluation of evidence. *Med Klin (Munich)* 2000; 95: 109-116.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	August 2005
Einholung von Stellungnahmen	Bis drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	September 2005
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Oktober 2005
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion (Bezeichnung für Insulinpumpen-Therapie)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
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
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	World Health Organization