



**Berichtsplan
zum Bericht
„Kurzwirksame Insulinanaloga
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

[Auftrag A05-04]

Version 1.0

Stand: 9. Juni 2005

Thema: Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-04

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: A05-04@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	3
2	Ziel der Untersuchung	5
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
3.1	Population.....	6
3.2	Intervention und Vergleichsbehandlung.....	6
3.3	Zielgrößen.....	6
3.4	Studientypen	7
3.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	7
3.6	Ein-/Ausschlusskriterien.....	8
4	Informationsbeschaffung	9
5	Informationsbewertung.....	11
6	Analyse	11
6.1	Metaanalyse	12
6.2	Sensitivitätsanalyse.....	12
6.3	Subgruppenanalyse.....	12
7	Literaturverzeichnis	14
8	Anhang	16
8.1	Zeitplan.....	16
8.2	Abkürzungsverzeichnis	17

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 kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 2.2.2005.

Die medikamentöse Blutzucker senkende Behandlung kann bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus unter anderem mit Insulin durchgeführt werden. Für die Insulintherapie stehen zur Zeit 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 reduziert ist und die Insulinanaloga daher schneller absorbiert 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 und eine stabilere, d.h. im Tagesverlauf gleichmäßigere Blutzucker senkende Behandlung. Dies wiederum könnte mit gesteigerter Lebensqualität und höherer Behandlungszufriedenheit der Patienten einhergehen. Ob und in wie weit dies jedoch bezogen auf die Prävention schwerwiegender kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse, aber auch anderer Diabetes-Folgekomplikationen, nützlich ist, ist jedoch zunächst unklar. Höhere Blutzuckerwerte, auch postprandial, sind in epidemiologischen Untersuchungen mit dem Risiko für das Erleiden solcher Folgekomplikationen assoziiert [3]. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Unterschiedliche medikamentöse Strategien, die primär auf die Senkung der Nüchternblutzuckerkonzentrationen ausgerichtet waren, haben in der

Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt: von einer Risikosenkung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen bei deutlicher Blutzuckersenkung [4] über eine deutliche Risikominderung bzgl. makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [5] bis hin zu einer numerischen [6] oder sogar statistisch signifikanten [5] Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung. Derart unterschiedliche Ergebnisse bezogen auf patientenrelevante Endpunkte lassen auf substanzspezifische nützliche und schädliche Effekte schließen. Der Nutzen hinsichtlich dieser patientenrelevanten Endpunkte lässt sich aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung allein, auch postprandial, daher nicht direkt ableiten, sondern muss für die einzelnen Substanzen in entsprechenden Studien individuell geprüft werden. Für Insulinanaloga gilt das auch deshalb, weil für einige Vertreter dieser Gruppe in *in vitro*- sowie in Tierexperimenten ein im Vergleich zu Humaninsulin erhöhtes mitogenes Potenzial sowie Unterschiede in der Insulin- und IGF-I-Rezeptor-Bindungsaffinität beschrieben wurden, welche für die einzelnen Insulinanaloga unterschiedlich ausgeprägt sind und deren Relevanz bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus unklar ist [7-12].

2 Ziel der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die Nutzenbewertung

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin

und

- die vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

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

- Insulin Aspart
- Insulinglulisin
- Insulin lispro

3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1 Population

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z.B. nach Definition der WHO [13].

3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention stellt jeweils das Insulinanalogon dar. Als Vergleichsbehandlung gilt kurzwirksames Humaninsulin oder jeweils ein anderes der drei genannten Insulinanaloge. Im Falle einer Kombinationsbehandlung der Prüfintervention mit einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung (z.B. Insulin Aspart kombiniert mit NPH-Insulin) muss diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (NPH-Insulin) auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung und in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

3.3 Zielgrößen

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

- Reduktion der Gesamtmortalität
- Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität
- Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität
- Vermeidung von Erblindungen
- Vermeidung von Dialysenotwendigkeiten
- Vermeidung von Amputationen (Minor- und Majoramputationen)
- Vermeidung von Krankenhausaufenthalten, generell
- Vermeidung von hyperosmolaren bzw. ketoazidotischen Komata

- Vermeidung bzw. Reduktion von durch Hyperglykämie bedingten Symptomen
- Vermeidung von Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien
- Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und der Therapiezufriedenheit

Darüber hinaus werden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele, insbesondere auch bzgl. des Auftretens von Hypoglykämien, extrahiert.

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 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 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 2
- E2 Prüfintervention: Insulin Aspart, Insulinglulisin oder Insulin lispro
- E3 Vergleichsbehandlung: kurzwirksames Humaninsulin oder jeweils ein anderes der drei oben genannten Insulinaloga
- E4 Aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen abgeleitete Zielgrößen
- E5 Randomisierte, kontrollierte Studie
- E6 Behandlungsdauer \geq 24 Wochen
- E7 Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch
- E8 Applikationsort: subkutan

Ausschlusskriterien

- A1 Tierexperimentelle Studien
- A2 Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
- A3 Keine Volltext-Publikation verfügbar
- A4 Unterschiedlicher Applikationsmodus der Prüfintervention und Vergleichsbehandlung (z.B. CSII vs. multiple subkutane Injektion)

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, Insulinglulisin 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 - Datenbestand der Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group - 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 Items 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 (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 ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Metaanalyse 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 Metaanalyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I^2 -Wert > 50% [14] bzw. $p < 0.2$ bei einem statistischen Interaktionstest)

[15]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

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. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2090-2095.
4. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Effect of intensive blood-glucose control with Metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
6. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 181-188.
7. 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.
8. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 259-285.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003; 327: 557-560.
15. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klinik* 2000; 95: 109-116.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

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

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion (Bezeichnung für Insulinpumpen-Therapie)
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