



Amendment 2
zum Berichtsplan
„Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“

[Auftrag A05/05-A]

4.10.2006

Thema: Nutzenbewertung von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrages: 22.2.2005

Interne Auftragsnummer: A05/05-A als Teil des Auftrags A05/05 „Nutzenbewertung oraler Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: berichte@iqwig.de

Gegenstand des vorliegenden Amendments

Das vorliegende Amendment beschreibt drei Änderungen im Vergleich zu den im Berichtsplan vom 20.5.2005 und dem Amendment 1 vom 4.8.2005 getroffenen Angaben.

1. Änderung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien auf Grund des Zulassungsstatus
2. Spezifizierung der Anforderungen an den Publikationsstatus der einzuschließenden Studien
3. Änderung des Zeitplans
4. Ergänzung des Berichtes um eine Darstellung derjenigen Studien, die allein auf Grund des Zulassungsstatus ausgeschlossen wurden

Ad 1: Änderung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien auf Grund des Zulassungsstatus

Im Laufe des Projekts fiel bei der Auswahl der relevanten Studien an Hand der jeweiligen Volltextpublikation auf, dass ein großer Teil derjenigen Studien, die den im Berichtsplan vom 20.5.2005 aufgeführten Ein- / Ausschlusskriterien entsprachen, ein im Zulassungstext für die Anwendung von Pioglitazon und Rosiglitazon genanntes Kriterium nicht erfüllten. Hierbei handelt es sich um den Zusatz „bei Patienten, für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist“.

Die Nutzenbewertung von Pioglitazon und Rosiglitazon erfolgt gemäß Auftrag des G-BA im Rahmen ihres Zulassungsstatus. Dieser ist laut Fachinformation für die Glitazone wie folgt:

Pioglitazon ist angezeigt für die orale Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, besonders bei übergewichtigen Patienten, deren Erkrankung nur unzureichend durch Diät und körperliche Bewegung kontrolliert wird und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht angezeigt ist.

Pioglitazon ist ebenfalls angezeigt für die orale Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer oralen Monotherapie mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff trotz der maximal verträglichen Dosis keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen:

- in Kombination mit Metformin besonders bei übergewichtigen Patienten
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff nur bei Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin oder bei denen Metformin kontraindiziert ist.

Rosiglitazon ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus:

- als Monotherapie bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist;
- als orale Zweifach-Kombinationstherapie zusammen mit
 - Metformin bei Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
 - Sulfonylharnstoffen nur bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist;
- als orale Dreifach-Kombinationstherapie zusammen mit – Metformin und Sulfonylharnstoffen bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt ist.

Da der o.g. Zusatz zur Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation für die Nutzenbewertung weit reichende Konsequenzen haben kann, wurde zwischenzeitlich Kontakt mit der deutschen Zulassungsbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), zur Klärung folgender Fragen aufgenommen.

- a: Ist die Behandlung mit Glitazonen in der Monotherapie auf Patienten mit Metforminunverträglichkeit / -kontraindikationen beschränkt oder generell für alle Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen?
- b: Bestehen in der Monotherapie Unterschiede hinsichtlich des Zulassungsstatus zwischen Pioglitazon und Rosiglitazon?

Hierzu hat das BfArM folgendes bemerkt:

- a: „Metformin wird in der EU als ‚*first-line therapy*‘ nach Versagen von ‚*exercise and diet*‘ angesehen, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, die ja den Löwenanteil der Patienten mit Typ 2 Diabetes ausmachen. Die Glitazone haben eine eingeschränkte Monotherapie Indikation, d.h. sie sollen nur bei solchen Patienten eingesetzt werden, bei denen Metformin kontraindiziert ist, oder welche Metformin nicht vertragen.“

b: Zwischen Pioglitazon und Rosiglitazon „gibt es keine Unterschiede [hinsichtlich der Monotherapie] und sind die Übersetzungsunterschiede, die sich im zentralen europäischen Verfahren nicht gänzlich vermeiden lassen, nicht als Indikationsunterschiede zu verstehen.“

Das Vorliegen einer Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation ist daher gemäß der Zulassung eine notwendige Voraussetzung für den Einsatz von Glitazonen in der Monotherapie sowie bei einer Kombinationsbehandlung mit Sulfonylharnstoffen (Zweifach-Kombinationstherapie).

Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Aufnahme in die Nutzenbewertung hinsichtlich der möglichen Kombinationen der medikamentösen blutzuckersenkenden Therapie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Kriterien für die Aufnahme von Studien in die Nutzenbewertung

Behandlung in der Interventionsgruppe	Aufnahme in die Nutzenbewertung möglich	Voraussetzung für Aufnahme in die Nutzenbewertung
Pioglitazon / Rosiglitazon (Monotherapie)	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation und • Blutzucker mit Diät und Bewegung unzureichend eingestellt
Pioglitazon / Rosiglitazon + Metformin	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker in der Monotherapie mit maximal verträglicher Metformindosis unzureichend eingestellt
Pioglitazon / Rosiglitazon + Sulfonylharnstoff	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation und • Blutzucker in der Monotherapie mit Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt
Rosiglitazon + Metformin + Sulfonylharnstoff	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt
Pioglitazon / Rosiglitazon + Insulin	nein, nicht zugelassen	-
Pioglitazon + ≥ 2 andere orale Antidiabetika	nein, nicht zugelassen	-
Rosiglitazon + ≥ 2 andere orale Antidiabetika außer Metformin + Sulfonylharnstoff	nein, nicht zugelassen	-

Hieraus lassen sich zwei Komplexe ableiten, die bei Studien mit Glitazonen vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung zu prüfen sind:

1. Einschluss von Patienten nur mit Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation (im Falle einer Monotherapie und bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen)
2. Einschluss von Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung (bei allen Studien, jeweils unterschiedliche Vorbehandlung [siehe Tabelle 1]).

Der Komplex „Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikationen“ wird dabei wie folgt geprüft:

- Von einer „Metforminunverträglichkeit“ wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.
- Von einer „Metforminkontraindikation“ wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war, oder wenn Patienten mit renaler, hepatischer, kardialer und / oder respiratorischer Insuffizienz explizit in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden. Dies leitet sich aus den in der Fachinformation für Metformin^{*} beschriebenen „chronischen“ Kontraindikationen ab.

Der Komplex „unzureichende Blutzuckereinstellung“ wird wie folgt geprüft:

- Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war, oder wenn für den HbA1c-Wert (als Maß der langfristigen Blutzuckereinstellung) eine außerhalb des Normbereichs liegende untere Grenze für den Einschluss vorgegeben war (z. B. > 7,5%).

* Überempfindlichkeit gegenüber Metforminhydrochlorid oder einem der sonstigen Bestandteile; diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma; Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (z. B. Serumkreatinin > 135 µmol/l bei Männern bzw. > 110 µmol/l bei Frauen); akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.: Dehydratation, schwere Infektionen, Schock, intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln, akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie: kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock, Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus, Stillzeit (beispielhaft aus Fachinformation Metformin, AbZ-Pharma, Rote Liste Service GmbH, FachInfo Service, Berlin, Mai 2004)

Aus diesen Überlegungen ergeben sich folgende Konsequenzen für die Angaben im Berichtsplan vom 20.5.2005 und dem Amendment 1 vom 4.8.2005:

Die Tabelle „Einschlusskriterien“ im Abschnitt 3.6 wird wie folgt geändert (Ergänzungen unterstrichen):

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2
E2	Prüfintervention: Pioglitazon oder Rosiglitazon, <u>wie in Abschnitt 3.2 definiert, in den folgenden, möglichen Konstellationen:</u> <ul style="list-style-type: none">• <u>als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,</u>• <u>als Zweifach-Kombinationstherapie zusammen mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,</u>• <u>als Zweifach-Kombinationstherapie zusammen mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt ist,</u>• <u>nur für Rosiglitazon: Als Dreifach-Kombinationstherapie zusammen mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt ist.</u>
E3	Vergleichsbehandlung: jegliche andere, in Deutschland zugelassene und verfügbare Blutzucker senkende, medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung oder Placebo
E4	Angaben zu Zielgrößen, die sich aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen
E5	Randomisierte, kontrollierte Studie
E6	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen
E7	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

Ad 2: Spezifizierung der Anforderungen an den Publikationsstatus der einzuschließenden Studien

Die Tabelle „Ausschlusskriterien“ im Abschnitt 3.6 wird wie folgt geändert (Änderungen unterstrichen):

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	<u>Keine Vollpublikation verfügbar</u> ^a
<u>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das IQWiG oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements (Moher D et al: Lancet. 2001; 357: 1191-1194) genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</u>	

Ad 3: Änderung des Zeitplans

Auf Grund einer geänderten Priorisierung und der Notwendigkeit, bislang unveröffentlichte Daten in großem Umfang zu sichten ändert sich der Zeitplan (Abschnitt 8.1) wie folgt:

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	1. Quartal 2007
Anhörung (schriftliche Stellungnahmen)	Bis 4 Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Ggf. Diskussion unklarer Aspekte der schriftlichen Stellungnahmen	1. Quartal 2007
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	2. Quartal 2007
Veröffentlichung des Abschlussberichts	8 Wochen nach Weitergabe an den G-BA

Ad 4: Ergänzung des Berichtes um eine Darstellung derjenigen Studien, die allein auf Grund des Zulassungsstatus ausgeschlossen wurden

Aufgrund der oben skizzierten Zulassungskriterien für die Glitazone können einige Studien für die Nutzenbewertung nicht oder nur in Teilen berücksichtigt werden, obwohl sie den sonstigen Ein-/Ausschlusskriterien (insbesondere RCT, Studiendauer ≥ 24 Wochen) entsprechen. Diese Studien werden in tabellarischer Form im Anhang des Berichts aufgeführt, sofern alle Ein-/Ausschlusskriterien außer „E2“ (mögliche Therapievergleiche unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) erfüllt sind (siehe Tabelle der Ein-/Ausschlusskriterien). Dieses Vorgehen erscheint insbesondere wichtig im Hinblick auf publizierte oder derzeit durchgeführte Langzeitstudien (wie PROactive oder ADOPT), deren Ergebnisse auf Grund des aktuellen Zulassungsstatus nicht oder evtl. nur teilweise in die Nutzenbewertung einfließen können.