



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

[Auftrag A05-05A]

Version 1.0

Stand: 20. Mai 2005

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

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-05A 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: A05-05@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.....	10
6	Analyse	11
6.1	Metaanalyse	11
6.2	Sensitivitätsanalyse.....	11
6.3	Subgruppenanalyse.....	11
7	Literaturverzeichnis	12
8	Anhang	14
8.1	Zeitplan.....	14
8.2	Abkürzungsverzeichnis	15

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 verschiedener in Deutschland zugelassener oraler Antidiabetika zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Glitazonen.

Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 2.2.2005.

Glitazone (PPAR- γ -Liganden) sind selektive Agonisten des PPAR- γ -Rezeptors (*peroxisomal proliferator activated receptor gamma*) und gehören zur Klasse der Thiazolidindione. Sie wirken Blutzucker senkend durch eine Erhöhung der Insulinsensitivität im Fettgewebe, in der Skelettmuskulatur und in der Leber. Zur Zeit sind in Deutschland folgende Wirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen und damit Gegenstand der Untersuchung:

- Pioglitazon
- Rosiglitazon

Neben der Blutzuckersenkung haben Glitazone andere Effekte, z.B. auf die Blutfettwerte und die Endothelfunktion sowie auf Entzündungsparameter und Parameter der Blutgerinnung [1-6]. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes ein deutlich erhöhtes Risiko, eine schwerwiegende Gefäßkomplikation wie z.B. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden [7, 8]. Die oben beschriebenen zusätzlichen Effekte der Glitazone sind daher gerade bei dieser Patientengruppe möglicherweise von besonderem Nutzen [9]. Ob und in wie weit dies bezogen auf die Prävention schwerwiegender kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse, aber auch anderer Diabetes-Folgekomplikationen der Fall ist, ist jedoch zunächst unklar. Dies gilt insbesondere deshalb, weil aus epidemiologischen Untersuchungen zwar bekannt ist, dass das Risiko, eine der zuvor beschriebenen Komplikationen zu erleiden, von der Höhe der Blutzuckerkonzentrationen abhängig ist: je höher der mittlere Blutzuckerwert über einen längeren Zeitraum liegt, umso höher ist das Risiko [10]. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt.

Unterschiedliche medikamentöse Strategien zur Blutzuckersenkung haben in der Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt: von einer Risikosenkung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen bei deutlicher Blutzuckersenkung [11] über eine deutliche Risikominderung bzgl. makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [12] bis hin zu einer numerischen [13] oder sogar statistisch signifikanten [12] 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 patientenrelevanter Endpunkte lässt sich aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung allein daher nicht direkt ableiten, sondern muss für die einzelnen Substanzen in entsprechenden Studien individuell geprüft werden.

Darüber hinaus ist wesentliches Therapieziel, generell eine möglichst hohe Qualität der Blutzucker senkenden Therapie zu erreichen, z.B. durch Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen einschließlich Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme, eine Besserung hyperglykämiebezogener Symptome oder eine generelle Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität.

2 Ziel der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. Placebo,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. einer anderen Blutzucker senkenden, medikamentösen oder nicht medikamentösen Behandlung,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon und Rosiglitazon untereinander,

jeweils

- als alleinige Behandlung oder in Kombination mit einer sonstigen Blutzucker senkenden Therapie,
- bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2,
- hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

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 [14].

3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention stellt jeweils das Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon) dar. Als Vergleichsbehandlung gilt jegliche andere Blutzucker senkende Behandlung, medikamentös oder nichtmedikamentös, sowie eine Placebo-Gabe. Im Falle der vergleichenden Nutzenbewertung der beiden Glitazone untereinander stellt Pioglitazon die zu prüfende Intervention und Rosiglitazon die Vergleichsbehandlung dar.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung der Prüfintervention mit einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung (z.B. Pioglitazon kombiniert mit Insulin) muss diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (Insulin) auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung (z.B. Metformin kombiniert mit Insulin) 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 durch Hyperglykämie bedingter Symptome
- Vermeidung von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien
- Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und der Therapiezufriedenheit

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 primär 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 Glitazonen 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 Prüflintervention: Pioglitazon oder Rosiglitazon
- 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

Ausschlusskriterien

- A1 Tierexperimentelle Studien
- A2 Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
- A3 Abstract-Publikationen

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 Pioglitazon und Rosiglitazon 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 - Handsuche in ausgewählten Fachzeitschriften - Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften - Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

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 Analyse

6.1 Metaanalyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Metaanalyse 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
- Vergleichsbehandlung
- Zusätzliche Blutzucker senkende Therapie
- Begleiterkrankungen
- Ggf. unterschiedliche Diabetes-Definitionen
- Falls bei einer eventuell durchgeführten Metaanalyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I^2 -Wert $> 50\%$ [15] bzw. $p < 0.2$ bei einem statistischen Interaktionstest [16]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 90(Suppl): 27G-33G.
2. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, et al., on behalf of the Rosiglitazone Study 108 Investigators. Effects of Rosiglitazone alone and in combination with Atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 947-952.
3. Ovalle F, Bell DSH. Lipoprotein effects of different thiazolidinediones in clinical practice. *Endocr Pract* 2002; 8: 406-410.
4. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al. Antiatherogenic effect of Pioglitazone in Type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26: 2493-2499.
5. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Inhibitory effect of Pioglitazone on carotid arterial wall thickness in Type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3452-3456.
6. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of Rosiglitazone treatment on non-traditional markers of cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-684.
7. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129-1134.
8. Eschwège E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res.* 1985; 15(Suppl): 41-46.
9. Sjöholm A, Nystrom T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet* 2005; 365: 610-612.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al., on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of Type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321: 405-412.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003; 327: 557-560.
16. 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
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Untergruppe des glykolisierten Hämoglobin (HbA1)
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
PPAR- γ	peroxisomal proliferator activated receptor gamma
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	World Health Organization