

Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Berichtsplan

Auftrag A05-05A
Version 2.0
Stand: 24.10.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-05A

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.

Der aktualisierte Zeitplan des Projektes A05-05A wird auf der Internetseite des Instituts unter www.iqwig.de dargestellt.

Schlagwörter: Metformin, Pioglitazon, Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff, Typ 2 Diabetes mellitus

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berichtsplan A05-05A. Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	3
3 Projektablauf	3
3.1 Verlauf des Projekts	3
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	5
4.1.3 Zielgrößen	10
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	11
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	12
4.2 Informationsbeschaffung	13
4.3 Informationsbewertung	14
4.4 Informationssynthese und -analyse	14
4.4.1 Meta-Analyse	14
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	14
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	14
4.5 Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung	15
4.6 Umgang mit Studien, die nicht innerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden	15
Literaturverzeichnis	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Pioglitazon	6
Tabelle 2: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Rosiglitazon	7
Tabelle 3: Kriterien für die Behandlung mit Glitazonen.....	8
Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien	12
Tabelle 5: Informationsbeschaffung.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BIOSIS	Biosciences Information Service
CCMed	Current Contents Medizin
CDMR	Cochrane Database of Methodology Reviews
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMEA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (im Folgenden als „% HbA1c“ angegeben)
HTA	Health Technology Assessment
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NHS EED	National Health Service Economic Evaluation Database
PPAR- γ	Peroxisomal proliferator activated receptor gamma
PubMed	Public / Publisher MEDLINE
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung verschiedener in Deutschland zugelassener oraler Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Glitazonen. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

Glitazone (PPAR- γ -Liganden) sind selektive Agonisten des PPAR- γ -Rezeptors (*peroxisomal proliferator activated receptor gamma*) und gehören zur Klasse der Thiazolidindione. Sie wirken blutzuckersenkend durch eine Erhöhung der Insulinsensitivität im Fettgewebe, in der Skelettmuskulatur und in der Leber. Zurzeit 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

Allerdings unterliegt diese Zulassung einigen Einschränkungen, da die Glitazone nicht als Medikament erster Wahl eingestuft wurden. In der Monotherapie ist die Anwendung der Glitazone nur indiziert bei Patienten, die eine Metforminkontraindikation bzw. -unverträglichkeit aufweisen. In der Kombinationstherapie sollten Glitazone nur eingesetzt werden, wenn der Blutzucker in der Monotherapie mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt ist. Die Dreifachtherapie mit einem Glitazon ist nur indiziert, wenn die Patienten mit einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff ihre Blutzuckerziele nicht erreichen.

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 inwieweit 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 blutzuckersenkenden 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 Ziele 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 blutzuckersenkenden, medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlung,
 - die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon und Rosiglitazon untereinander,
- jeweils
- als alleinige Behandlung oder in Kombination mit einer sonstigen blutzuckersenkenden Therapie,
 - bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der gültigen Zulassungskriterien,
 - hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

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 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 02.02.2005.

Ein erster Berichtsplan (Version 1.0) wurde am 20.05.2005 publiziert und am 04.08.2005, am 04.10.2006 und am 10.03.2007 durch Amendments ergänzt. Zum Berichtsplan (inkl. der drei Amendments) konnten bis zum 12.04.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Ergänzend fand am 18.07.2007 eine Erörterung zum Berichtsplan statt. Die Stellungnahmen und das Protokoll der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht [14]. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle

Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Anhörung zum Berichtsplan 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

Der vorliegende Berichtsplan enthält die mit Amendment 1-3 eingeführten Änderungen.

Durch die Anhörung zur Version 1.0 des Berichtsplans sowie zu den Amendments haben sich darüber hinaus folgende Änderungen ergeben:

- Der Zulassungsstatus der Glitazone und die Überprüfung des Zulassungsstatus werden ausführlicher dargestellt, um mögliche Unklarheiten zu beseitigen (4.1.2).
- Die für die Nutzenbewertung gewählte Mindeststudiendauer von 24 Wochen wird umfassender begründet (4.1.5).
- Es wird ein Abschnitt eingefügt, der den Umgang mit Studien beschreibt, die einzelne Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nur zum Teil erfüllen (4.5).
- Um über Studien zu informieren, die aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, da sie nicht die Kriterien des Zulassungsstatus erfüllen (alle anderen Kriterien sind erfüllt), wurde mit Amendment 2 eine separate Darstellung der Ergebnisse dieser Studien geplant. Der vorliegende Berichtsplan spezifiziert diese Darstellung (4.6).

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO [15].

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention stellt jeweils das Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon) dar. Als Vergleichsbehandlung gilt jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nichtmedikamentös, sowie eine Placebogabe. 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 blutzuckersenkenden Behandlung (z. B. Pioglitazon kombiniert mit Insulin) muss diese zusätzliche blutzuckersenkende Behandlung (Insulin) auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung (z. B. Metformin kombiniert mit Insulin) und in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

Die Nutzenbewertung von Pioglitazon und Rosiglitazon erfolgt gemäß Auftrag des G-BA im Rahmen ihres Zulassungsstatus. Im Folgenden werden relevante Angaben aus den entsprechenden Fachinformationen aufgeführt, die bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden müssen:

Tabelle 1: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Pioglitazon

Anwendungsgebiete

Pioglitazon 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 übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist

– einem Sulfonylharnstoff nur bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist

als orale Dreifach-Kombinationstherapie zusammen mit

– Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.

Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Dosierung, Art und Dauer der Behandlung

Pioglitazon-Tabletten werden einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit (15–45 mg) eingenommen.

Pioglitazon darf bei Dialysepatienten nicht angewendet werden.

Gegenanzeigen

Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV)
- Eingeschränkter Leberfunktion
- Diabetischer Ketoazidose

Tabelle 2: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Rosiglitazon

Anwendungsgebiete

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.

Dosierung, Art und Dauer der Behandlung

Rosiglitazon kann in ein oder zwei Dosen, mit oder ohne Nahrung (4–8 mg) eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Rosiglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV)
- Leberfunktionsstörungen
- Diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma

Das Vorliegen einer Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation ist gemäß der Zulassung eine notwendige Voraussetzung für den Einsatz von Glitazonen in der Monotherapie sowie bei einer Kombinationsbehandlung mit Sulfonylharnstoffen (Zweifach-Kombinationstherapie). Hieraus ergibt sich, dass folgende Kombinationen der medikamentösen blutzuckersenkenden Therapie in die Nutzenbewertung aufgenommen werden können:

Tabelle 3: Kriterien für die Behandlung mit Glitazonen

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
Pioglitazon / Rosiglitazon + Metformin + Sulfonylharnstoff	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt
Pioglitazon + Insulin	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht geeignet
Rosiglitazon + Insulin	nein, nicht zugelassen	-
Pioglitazon / Rosiglitazon + ≥ 2 andere orale Antidiabetika außer Metformin + Sulfonylharnstoff	nein, nicht zugelassen	-

Hieraus lassen sich drei 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 3])

3. Einschluss von Patienten, die mit einer maximal verträglichen Dosierung von Metformin bzw. Sulfonylharnstoff behandelt wurden (im Falle einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie)

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 Metformin¹ 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%).

Der Komplex „maximal verträgliche Dosierung“ wird wie folgt geprüft:

Von einer maximal verträglichen Dosierung wird ausgegangen, es sei denn, in die Studien sind explizit nur Patienten mit geringen Dosierungen eingeschlossen, Patienten mit maximal tolerierbaren oder hohen Dosierungen sind ausgeschlossen, oder im Rahmen der Studie erfolgte eine Titrierung auf eine höhere Dosierung.

Zusätzlich muss überprüft werden, ob die in den Studien eingesetzten Dosierungen zugelassen sind und ob die Gegenanzeigen berücksichtigt wurden (kein expliziter Einschluss von Patienten mit Kontraindikationen).

¹ 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, intravasculäre 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 [18])

4.1.3 Zielgrößen

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

- Gesamtmortalität
- Kardiale Morbidität und Mortalität
- Zerebrale Morbidität und Mortalität
- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindungen
- Dialysenotwendigkeiten
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen)
- Krankenhausaufenthalte, generell
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Hyperglykämiebedingte Symptome
- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien
- Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit

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

4.1.4 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 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.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 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 blutzuckersenkende Wirkung über mehrere Monate nach erfolgter Ein- bzw. Umstellung auf das Prüfpräparat hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Vermeidung von Hypoglykämien) gegenübergestellt werden kann. Unter Berücksichtigung einer unter Umständen mehrmonatigen Einstellungsphase bei Anwendung eines neuen oralen Antidiabetikums gewährleistet der Einschluss von Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen darüber hinaus einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum einer *stabilen* Einstellung. In die vorliegende Untersuchung gehen daher ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen ein. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss geht auch mit den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) konform, die bei aktiv kontrollierten Studien eine Studiendauer von mindestens 6 bis 12 Monaten einschließlich einer Erhaltungsphase von mindestens 4 Monaten für konfirmatorische Studien mit oralen Antidiabetika fordert [16].

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2
E2	Prüfintervention: Pioglitazon oder Rosiglitazon, wie in Abschnitt 4.1.2 definiert (im Rahmen des gültigen Zulassungsstatus)
E3	Vergleichsbehandlung: jegliche andere, in Deutschland zugelassene und verfügbare blutzuckersenkende, medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung oder Placebo, wie in Abschnitt 4.1.2 definiert
E4	Erhebung von relevanten Zielgrößen, wie in 4.1.3 definiert
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	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
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 [17] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Tabelle 5: Informationsbeschaffung

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> • BIOSIS Previews • CCMed • EMBASE • MEDLINE (zusätzlicher Abgleich mit PubMed) • Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) • Suche in Verlagsdatenbanken (Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pacherneegg, Springer, Thieme)
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Pioglitazon und Rosiglitazon bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: (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 (CDMR, CDSR, DARE, HTA Database, NHS EED) • Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA • Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar • Handsuche in ausgewählten Fachzeitschriften • 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

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen.

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 einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des IQWiG.

Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Die Verwendung von Modellen mit festen Effekten bedarf einer Begründung.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität, und sofern möglich, für
- die in den Publikationen beschriebene Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen).

4.4.3 Subgruppenanalyse

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

- Geschlecht
- Alter
- Vergleichsbehandlung
- Zusätzliche blutzuckersenkende Therapie
- Begleiterkrankungen

- Ggf. unterschiedliche Diabetes-Definitionen
- Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

4.5 Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

Für Studien, deren populationsbezogene Ein- / Ausschlusskriterien bzw. Vorgaben für die Behandlung der Patienten die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht explizit abbilden (z. B. keine Angaben über die verwendete antidiabetische Komedikation), werden die innerhalb der Studie beschriebenen Angaben zur antidiabetischen Komedikation betrachtet (z. B. Anteil an Patienten, die zusätzlich zu Rosiglitazon mit Insulin behandelt wurden). Studien, bei denen diese Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nur zum Teil erfüllt sind, werden dann in den Bericht eingeschlossen, wenn nicht davon auszugehen ist, dass durch die unvollständige Erfüllung der entsprechenden Kriterien die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst werden. Dies kann bspw. in Studien vorliegen, in denen ein geringer Anteil an Patienten eingeschlossen ist, die nicht die geforderte Vorbehandlung erhalten haben. Der Ein- bzw. Ausschluss solcher Studien wird jeweils begründet.

4.6 Umgang mit Studien, die nicht innerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden

Um den G-BA als Auftraggeber und weitere Leser des Berichtes zur Nutzenbewertung über Studien zu informieren, die aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, weil sie Einschlusskriterium 2 für die Nutzenbewertung nicht erfüllen (Einsatz der Prüfintervention im Rahmen der Zulassung), werden Studien, deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist, zusätzlich dargestellt. Dazu gehören Studien, in denen Glitazone als First-Line-Therapie eingesetzt werden, sowie Studien, aus deren Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten nicht klar hervorgeht, ob die Behandlung in diesen Studien dem Zulassungsstatus entspricht. Weitere Ausführungen zu dieser zusätzlichen Darstellung finden sich in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan [14].

Die Würdigung und Darstellung der Ergebnisse dieser Studien beschränkt sich auf vollständig publizierte Studien², die Ergebnisse können durch Studienregisterangaben ergänzt werden.

² Ergänzend erfolgt eine tabellarische Auflistung der identifizierten, nicht publizierten Studien inklusive der wesentlichen Studiencharakteristika

Dargestellt werden die wesentlichen Studiencharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der Patienten, Vorbehandlung und Behandlung im Rahmen der Studie, relevante Zielkriterien), die Studienqualität und die Studienergebnisse. Berücksichtigt werden hierbei ausschließlich Studien, die wesentliche Informationen über patientenrelevante Endpunkte beinhalten. Nicht berücksichtigt werden Studien, die ein Glitazon gegenüber einem Placebo vergleichen, wenn Studien mit einer aktiven Vergleichsmedikation vorliegen. Eine Ausnahme sind Placebostudien, die über zusätzliche patientenrelevante Endpunkte berichten, die in den aktiv kontrollierten Studien nicht bewertet werden.

Literaturverzeichnis

1. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3452-3456.
2. Ovalle F, Bell DS. Lipoprotein effects of different thiazolidinediones in clinical practice. *Endocr Pract* 2002; 8(6): 406-410.
3. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106(6): 679-684.
4. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90(9): 947-952.
5. 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(5A): 27G-33G.
6. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2493-2499.
7. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetiere P, Warnet JM, Claude JR 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 Suppl* 1985; 15: 41-46.
8. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1129-1134.
9. Sjöholm A, Nystrom T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet* 2005; 365(9459): 610-612.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
11. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S 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(2): 103-117.
12. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.

13. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. Arch Intern Med 1997; 157(2): 181-188.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-05a. Köln: IQWiG; 2007.
15. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation [Online-Text]. [Zugriff am 21 Juni 2007]. Gelesen unter: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
16. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [Online-Text]. Letztes Update 30 Mai [Zugriff am April 27 2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
17. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001; 357(9263): 1191-1194.
18. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) - Metformin AbZ 1000 mg Filmtabletten. Rote Liste Service GmbH - Fachinfo Service - Berlin 2006.