

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Berichtsplan

Auftrag: D12-01
Version: 1.0
Stand: 20.09.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.11.2012

Interne Auftragsnummer:

D12-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Blutglucoseselbstkontrolle, Diabetes Mellitus – Typ 1, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Blood Glucose Self-Monitoring, Diabetes Mellitus – Type 1, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektbearbeitung	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf.....	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	7
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	8
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	8
4.2 Informationsbeschaffung	8
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	8
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	9
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	9
4.3 Informationsbewertung	10
4.4 Informationssynthese und -analyse	11
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	11
4.4.2 Meta-Analysen	11
4.4.3 Sensitivitätsanalyse	12
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	12
5 Literatur	14
Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BGSM	Blutglukoseselbstmessung
CGM	continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe)
CT	konventionelle Insulintherapie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention-to-treat
LGS	low glucose suspend
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rtCGM	real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

1 Hintergrund

Unter dem Begriff Diabetes mellitus fasst man verschiedene Stoffwechselstörungen zusammen, die durch eine chronische Hyperglykämie gekennzeichnet sind. Ursächlich ist eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder eine Kombination aus beidem.

Die meisten Diabetiker haben Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 [1]. Andere Diabetesformen, wie zum Beispiel der Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes), treten sehr selten auf [1]. Der vorliegende Bericht beschränkt sich ausschließlich auf Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin behandelt werden.

Bei Typ-1-Diabetikern sind die insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas (Bauchspeicheldrüse) zerstört, sodass ein absoluter Insulinmangel vorliegt. Daher müssen alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Insulin behandelt werden. Bei Typ-2-Diabetikern dagegen ist primär die Insulinwirkung beeinträchtigt, die zu Krankheitsbeginn durch eine erhöhte Insulinproduktion des Pankreas kompensiert werden kann. Diese Patienten werden zunächst nichtmedikamentös, das heißt mit einer Ernährungs- und Bewegungstherapie, behandelt [2]. Patienten, bei denen die vereinbarten Therapieziele mit der nicht-medikamentösen Therapie nicht erreicht werden können, werden im weiteren zusätzlich oder ausschließlich medikamentös, zum Beispiel mit oralen Antidiabetika behandelt [3]. Bei einem Teil der Typ-2-Diabetiker ist nicht nur die Insulinwirkung, sondern auch die Insulinsekretion beeinträchtigt, so dass auch diese Patienten eventuell Insulin benötigen [4].

Die Insulintherapie verfolgt hauptsächlich folgende Ziele: schwere Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden (z. B. ketoazidotisches Koma), das Risiko von Folgekomplikationen zu verringern (z. B. Erblindung, Nierenschäden, diabetisches Fußsyndrom) und die durch den Diabetes eingeschränkte Lebensqualität zu verbessern [5,6]. Man unterscheidet prinzipiell 2 Therapiestrategien: die konventionelle (CT) und die intensivierete Insulintherapie.

Bei der CT spritzen sich die Patienten meist 2-mal täglich zu bestimmten Zeiten feste Insulinmengen. Die Patienten sollten den Zeitpunkt und die Größe ihrer Mahlzeiten (gemessen über die darin enthaltene Kohlenhydratmenge) der Insulindosis anpassen.

Bei der intensivierten Insulintherapie wird nach der Art der Insulingabe zwischen der intensivierten Insulintherapie mit Selbstinjektion (ICT) und der mit einer Insulinpumpe (continuous subcutaneous insulin infusion; CSII) unterschieden. Bei der ICT spritzen sich die Patienten 1- bis 2-mal täglich ein langwirksames Insulin (Basalinsulin) und zu ihren Mahlzeiten ein kurzwirksames Insulin (Bolusinsulin). Die Patienten passen dabei die Insulindosis ihren Mahlzeiten an und können so flexibler bestimmen, wann sie wie viel essen. Bei der CSII dagegen infundiert die Insulinpumpe kontinuierlich ausschließlich kurzwirksames Insulin. Die CSII ermöglicht den Patienten zudem, das Bolusinsulin sowie die Basalrate an die Nährstoffzusammensetzung der Mahlzeiten beziehungsweise an den tageszeitlichen Bedarf angepasst zu dosieren.

Fast alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und viele Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 werden mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt, wobei die CSII bislang auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 beschränkt ist. Die konventionelle Insulintherapie spielt bei diesen Patienten eine untergeordnete Rolle [5].

Wesentlicher Bestandteil der intensivierten Insulintherapie (ICT und CSII) ist die Blutglukoseselbstmessung (BGSM). Diese wird in der Regel 4- bis 6-mal am Tag durchgeführt und soll den Patienten ermöglichen, zu kontrollieren, ob ihre Blutzuckerwerte im Zielbereich liegen, und ihre Insulindosis bedarfsgerecht anzupassen [7]. Die BGSM ermöglicht jedoch nicht allen Patienten eine optimale Blutzuckerkontrolle. Bei einigen Patienten reicht selbst eine häufige BGSM nicht aus, um Hypo- und Hyperglykämien vermeiden zu können [8,9].

Eine verbesserte Blutzuckerkontrolle erhofft man sich von der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM). Die meisten der aktuell auf dem Markt befindlichen Geräte messen die Glukosekonzentration im Interstitium des Unterhautfettgewebes, wobei die Patienten die CGM-Werte mithilfe von BGSM-Werten kalibrieren müssen. Bei den CGM-Geräten unterscheidet man zwischen solchen mit und ohne Real-Time-Funktion. CGM-Geräte ohne beziehungsweise mit verblindeter Real-Time-Funktion zeigen während der Aufzeichnungsphase keine Werte an. Nach der Aufzeichnung werden die CGM-Werte auf einen Computer übertragen, um dort grafisch dargestellt und ausgewertet zu werden (retrospektive CGM). Dies ermöglicht den behandelnden Ärzten, die Blutzuckereinstellung ihrer Patienten einzuschätzen und die Insulintherapie entsprechend anzupassen. Die CGM-Geräte mit unverblindeter Real-Time-Funktion dagegen zeigen während der Aufzeichnungsphase Werte an und ermöglichen so überdies den Patienten, ihre Therapie selbst anzupassen (rtCGM) [10]. Die rtCGM-Geräte zeigen nicht nur aktuelle Glukosewerte, sondern auch Trends der Glukosekonzentration an. So können Patienten erkennen, wann eine Hypo- oder Hyperglykämie droht, und durch eine Nahrungsaufnahme oder Insulingabe entsprechend gegensteuern. Jedoch können sie Blutzuckerschwankungen nur zeitlich verzögert abbilden. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt deshalb in ihrer S3-Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes, die rtCGM-Werte vor jeder Insulingabe beziehungsweise Änderung der Insulindosis durch eine BGSM zu überprüfen [5]. Somit ist die BGSM auch bei Verwendung der rtCGM notwendig.

Die rtCGM kann sowohl von Patienten verwendet werden, die sich das Insulin selbst spritzen, als auch von Patienten mit Insulinpumpe. Aktuell sind neben reinen rtCGM-Geräten auch Geräte auf dem Markt, die die rtCGM mit einer Insulinpumpe kombinieren [11,12]. Diese Kombinationsgeräte besitzen eine gemeinsame Anzeige für das rtCGM-Gerät und die Insulinpumpe. Zurzeit werden Kombinationsgeräte entwickelt, welche die rtCGM-Komponente über automatisierte Funktionen mit der Insulinpumpe verbinden. Ein aktuelles Beispiel für automatisierte Funktionen ist die Low-glucose-suspend(LGS)-Funktion. Die LGS-Funktion, welche auch als eine Erweiterung der rtCGM verstanden werden kann, bewirkt, dass die Insulinzufuhr durch die Insulinpumpe temporär unterbrochen wird, wenn

der rtCGM-Wert eine individuell einstellbare Grenze unterschreitet [13]. Dies soll bewirken, dass bei Patienten Hypoglykämien – insbesondere nächtliche Hypoglykämien – vermieden werden.

Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus

Durch Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurde nachgewiesen, dass eine langfristige intensivierete Blutzuckersenkung mit Insulin im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie die Häufigkeit des Auftretens und die Progression der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Nephropathie und der diabetischen Neuropathie (mikrovaskuläre Folgekomplikationen) reduziert respektive verzögert [14,15]. Die Bedeutung einer intensivierten Blutzuckersenkung für die Reduktion makrovaskulärer Ereignisse ist bislang jedoch unklar. Die Therapie war in den relevanten Interventionsstudien insbesondere auf eine nahezu normoglykämische Einstellung (gemessen unter anderem am HbA1c-Wert) ausgerichtet. Die Evidenz aus den vorliegenden Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unterstützt die Hypothese, dass der HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckereinstellung einen geeigneten Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstellt [14-16]. Für die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte ist hingegen unklar beziehungsweise umstritten, ob und inwieweit diese die Rate schwerwiegender mikro- und / oder makrovaskulärer Ereignisse reduziert [17-19].

Eine entsprechende Bedeutung des HbA1c-Werts lässt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht ableiten [20].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) im Vergleich zu anderen Messverfahren (z. B. Blutglukoseselbstmessung, retrospektive CGM) sowie zu Varianten der rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 23.11.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten zur Therapiesteuerung bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 12.02.2013 eine Patientenvertreterin des Deutschen Diabetiker Bunds e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert. Die Selbstangaben der Patientenvertreter zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 18.04.2013 wurde am 26.04.2013 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.05.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 09.07.2013 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Im Hintergrund wurde ein Absatz zu Kombinationsgeräten aus rtCGM und Insulinpumpe eingefügt (siehe Kapitel 1).
- Im Abschnitt 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention wurde deutlich gemacht, dass auch Studien mit Kombinationsgeräten aus rtCGM und Insulinpumpe, welche zusätzliche Funktionen beinhalten, betrachtet werden sollen (siehe Abschnitt 4.1.2).

Darüber hinaus ergaben sich im Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen werden Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention besteht in der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM mit und ohne zusätzliche automatisierte Funktionen). Als Vergleichsintervention werden andere Messverfahren, zum Beispiel die Selbstkontrolle des Blutzuckers (BGS) und die retrospektive CGM betrachtet. Zusätzlich werden Studien eingeschlossen, in denen verschiedene Varianten der rtCGM miteinander verglichen wurden (zum Beispiel kontinuierliche versus intermittierende rtCGM, rtCGM mit zusätzlichen automatisierten Funktionen versus rtCGM ohne zusätzliche automatisierte Funktionen). Die weitere Behandlung (z. B. Insulinbehandlung, Betreuung, Komedikationen) muss zwischen der Prüf- und Vergleichsinterventionsgruppe vergleichbar sein.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- ketoazidotisches bzw. hyperosmolares Koma
- gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Wertes¹
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- sonstige unerwünschte Ereignisse

¹ Die beiden Zielgrößen Hypoglykämien und HbA1c-Wert können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie in direktem Zusammenhang stehen. Der HbA1c-Wert wird dabei zur Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien herangezogen. Ausschließlich beim Diabetes mellitus Typ 1 wird der HbA1c-Wert zusätzlich als Surrogatendpunkt für das Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen akzeptiert. Eine Interpretation des HbA1c-Werts beim Diabetes mellitus Typ 1 ist sinnvoll unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)

Für Kinder und Jugendliche werden zusätzlich folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- körperliche Entwicklungsstörungen
- psychosoziale Entwicklungsstörungen

Bei Schwangeren werden zusätzlich folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Art der Geburt (z. B. operative Entbindung)
- unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau während der Schwangerschaft (z. B. Präeklampsie / Eklampsie) und unter der Geburt (z. B. Dammriss Grad 3 / 4, postpartale Blutungen)
- Anteil der Fehlgeburten
- perinatale und neonatale Mortalität und Morbidität des Kindes (z. B. Verletzungen des Brachialplexus)

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Zusätzlich werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte 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 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Beschreibung der Prüfintervention: kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Beschreibung der Vergleichsintervention: andere Messverfahren sowie Varianten der rtCGM ^a (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^b
E7	Behandlungsdauer ≥ 24 Wochen (bei Cross-over-Studien je Periode)
<p>a: Im vorliegenden Bericht wird ausschließlich die rtCGM betrachtet, bei der die Glukosekonzentration im Interstitium des Unterhautfettgewebes gemessen wird.</p> <p>b: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [21] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [22] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CGM: kontinuierliche Glukosemessung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; rtCGM: kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten</p>	

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Suchquellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien / Informationen herangezogen werden:

- systematische Übersichten
- öffentlich zugängliche Studienregister
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Unterlagen von Herstellerfirmen
- ggf. Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- bibliografische Literaturrecherche
- öffentlich zugängliche Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Unterlagen von Herstellerfirmen

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist

zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [23].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [24].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [25]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [26].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [27]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen

besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- spezielle Patientengruppen (z. B. Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, Schwangere)
- Typ der Diabeteserkrankung
- Art der Insulintherapie (z. B. intensivierete Insulintherapie mit Insulinpumpe oder Insulinselbstinjektion)
- Intensität und Dauer der CGM-Nutzung
- Begleitmaßnahmen (z. B. strukturierte Therapieprogramme, Schulungen) der Insulintherapie bzw. der CGM

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literatur

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S67-S74.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>.
3. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [online]. 10.2008 [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-012_S3_Medikamentoese_antihyperglykaemische_Therapie_des_Diabetes_mellitus_Typ_2_10-2008_10-2013.pdf.
4. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes; a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44(11): 1249-1258.
5. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Gözl S, Martin S. Therapie des Typ-1-Diabetes: Version 1.0 [online]. 09.2011 [Zugriff: 08.03.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-0131_S3_Therapie_des_Typ_1_Diabetes_2012-03.pdf.
6. Riddle MC, Yuen KC. Reevaluating goals of insulin therapy: perspectives from large clinical trials. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(1): 41-56.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S11-S66.
8. Bolinder J, Hagström-Toft E, Ungerstedt U, Arner P. Self-monitoring of blood glucose in type I diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions. *Diabetes Care* 1997; 20(1): 64-70.
9. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(12): 2553-2561.
10. Newman SP, Cooke D, Casbard A, Walker S, Meredith S, Nunn A et al. A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE). *Health Technol Assess* 2009; 13(28): 1-216.
11. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer SA, Tamborlane WV. New-generation diabetes management: glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Rev Med Devices* 2011; 8(4): 449-458.

12. Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A. Evidenz und Konsens für den klinischen Einsatz von CGM. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2012; 21(1): 32-47.
13. Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, Golembowski S, Remus K et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1129-1134.
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
15. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(5): 304-309.
16. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-665.
17. Buse JB. Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? No! *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1615-1618.
18. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11): 1306-1316.
19. Tanaka M. Relationship between fasting and 2-hour postprandial plasma glucose levels and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2012; 40(4): 1295-1303.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report; Auftrag A05-07 [online]. 06.06.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 87). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf.
21. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 08.03.2013]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
22. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
23. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

24. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
26. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.

Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Patientenvertreter zusammenfassend dargestellt, die an der Konsultation zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen teilgenommen haben. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“.

Potenzielle Interessenkonflikte der konsultierten Patientenvertreter

Organisation / Institution / Firma / privat	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutscher Diabetiker Bund e. V.	Westermann, Sabine	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.