

## **Kurzfassung**

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.

## **Fragestellung**

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

## **Methoden**

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen, die die rtCGM im Hinblick auf

- 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-Werts<sup>2</sup>
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- sonstige unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)

untersuchten.

---

<sup>2</sup> 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.

Für Kinder und Jugendliche wurden zusätzlich folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- körperliche Entwicklungsstörungen
- psychosoziale Entwicklungsstörungen

Bei Schwangeren wurden 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)

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die letzte Suche fand am 13.08.2014 statt.

Darüber hinaus wurden öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen, vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden Hersteller von Real-Time-Messgeräten zur kontinuierlichen interstitiellen CGM (Abbott, Dexcom, Medtronic) bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien und Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche der öffentlich zugänglichen Studienregister, der vom G-BA übermittelten Unterlagen und potenziell relevanten Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien aus den übrigen Suchquellen wurde von einem Reviewer durchgeführt und von einem zweiten überprüft.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnis-sicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und

jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

### ***Ergebnisse***

Insgesamt wurden 15 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Die Studien wurden zu 3 verschiedenen Vergleichen durchgeführt:

- Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM, n = 13
- Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM, n = 2  
In beiden Studien wurde die rtCGM, die während der gesamten Studiendauer durchgängig verwendet werden sollte, mit einer rtCGM verglichen, welche intermittierend verwendet werden sollte.
- Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM, n = 1  
In dieser Studie wurde die Therapie mit einem Kombinationsgerät, in dem die rtCGM über die Low-glucose-suspend(LGS)-Funktion mit der Insulinpumpe verbunden ist (sensorgestützte Insulinpumpentherapie mit LGS-Funktion), mit der Insulinpumpentherapie verglichen.

Eine 3-armige Studie wurde für 2 verschiedene Vergleiche herangezogen: den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM und den Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM.

Von den 15 relevanten Studien waren 3 von Herstellern initiiert. Zu diesen sowie einer weiteren, nicht herstellerinitiierten Studie wurden unpublizierte Studienberichte von den Herstellern bereitgestellt, die bei der Bewertung berücksichtigt wurden. Zusätzlich wurde der unpublizierte Studienbericht einer weiteren, nicht herstellerinitiierten Studie berücksichtigt, der von den Studienautoren bereitgestellt wurde.

13 der 15 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden in einem unverblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt, 2 Studien wurden in einem unverblindeten Cross-over-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in diese Studien 1952 Patienten eingeschlossen. In allen Studien wendeten die Patienten eine intensivierete Insulintherapie an; es wurden keine Studien identifiziert, in denen Patienten eine konventionelle Insulintherapie durchführten. Die Studien hatten eine Dauer von 6 bis 12 Monaten.

Fast alle Studien schlossen ausschließlich Patienten und nicht schwangere Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 ein. Nur 1 Studie schloss ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein. Die Ergebnisse dieser Studie wurden sämtlich als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]). Nur 2 Studien schlossen ausschließlich schwangere Diabetikerinnen ein. In einer dieser beiden

Studien waren auch Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, allerdings überwog der Anteil der Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (ca. 80 %). In dieser Studie wurden nur für patientenrelevante Endpunkte, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind, separate Ergebnisse für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 berichtet. Es wurden keine Studien zu Patientinnen mit Gestationsdiabetes identifiziert.

Die vorliegende Bewertung erlaubt somit Aussagen zum Nutzen beziehungsweise Schaden der rtCGM plus BGSM sowie der rtCGM plus LGS-Funktion plus BGSM jeweils im Vergleich zur BGSM hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte fast ausschließlich für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Nur für patientenrelevante Endpunkte, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind, sind Aussagen nicht nur für Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1, sondern auch für Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 möglich. Letzteres gilt allerdings nur für den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM. Für Patientinnen mit Gestationsdiabetes können mangels fehlender Daten keinerlei Aussagen getroffen werden.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte fanden sich ausschließlich für den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM, jedoch nicht für den Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM sowie den Vergleich rtCGM plus LGS-Funktion plus BGSM versus BGSM.

Beim Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM fanden sich statistisch signifikante Unterschiede ausschließlich hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung schwerer beziehungsweise schwerwiegender Hypoglykämien und des HbA1c-Werts, von Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, sowie einzelner Instrumente oder Subskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die gemeinsame Betrachtung der Hypoglykämien und des HbA1c-Werts wurde einmal für den Endpunkt schwere Hypoglykämien und zum anderen für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien vorgenommen. Bei gemeinsamer Betrachtung der schweren beziehungsweise schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts erwies sich das Subgruppenmerkmal Alter als Effektivitätsmodifikator. Bei gemeinsamer Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts ergab sich für die Subgruppe der Erwachsenen (> 18 Jahre) ein Beleg für einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM, während sich für die Subgruppe der Kinder ein Hinweis auf einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ergab. Diese Bewertung beruhte darauf, dass in der Gruppe mit rtCGM zu Studienende jeweils ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine gute Blutzuckereinstellung (HbA1c-Wert < 7 %) aufwies und sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Gruppe mit rtCGM ergab.

Dagegen ergab sich bei gemeinsamer Betrachtung der schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts für die Subgruppe der Erwachsenen (> 18 Jahre) ein Hinweis auf einen

Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM, während sich für die Subgruppe der Kinder ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ergab. Dieser Unterschied in der Bewertung beruhte darauf, dass hinsichtlich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Effekt gefunden wurde und zudem die Datenlage als unzureichend eingeschätzt wurde. Die Datenlage wurde als unzureichend eingeschätzt, da zum einen das Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio einen Effekt von sowohl 0,5 als auch 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist und zum anderen von einem relevanten Teil der Patienten keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen.

Verwertbare Ergebnisse zu Hautreaktionen wurden in 1 Studie berichtet. In dieser Studie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Gruppe mit rtCGM. Somit ergab sich für die Hautreaktionen ein Anhaltspunkt für einen Nachteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM.

Für die übrigen Endpunkte ergab sich kein Beleg für Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren oder keine Daten vorlagen.

### ***Fazit***

Die folgenden Aussagen gelten für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten ausschließlich für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 – mit Ausnahme der mit einem Sternchen (\*) gekennzeichneten Endpunkte beim Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM, welche zusätzlich für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gelten.

#### *rtCGM plus BGSM versus BGSM*

Für die rtCGM plus BGSM im Vergleich zur BGSM ergab sich

- ein Beleg für einen Nutzen bei Erwachsenen (> 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert auf einem Anhaltspunkt für Überlegenheit bezüglich der schweren Hypoglykämien und einem Beleg für Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Hinweis auf einen Nutzen bei Kindern (< 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert auf einem Anhaltspunkt für Überlegenheit bezüglich der schweren Hypoglykämien und einem Hinweis auf Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Hinweis auf einen Nutzen bei Erwachsenen (> 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert darauf, dass bezüglich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für Überlegenheit bei gleichzeitig unsicherer Datenlage vorliegt, sowie einem Beleg für Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),

- ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Kindern (< 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert darauf, dass bezüglich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für Überlegenheit bei gleichzeitig unsicherer Datenlage vorliegt, sowie einem Hinweis auf Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei Erwachsenen und Kindern hinsichtlich Hautreaktionen,
- kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte entweder aufgrund statistisch nicht signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (ketoazidotische und hyperosmolare Komata, diabetische Ketoazidosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie [bei Schwangeren] Art der Geburt\*, unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau während der Schwangerschaft\*, Anteil der Fehlgeburten\* sowie perinatale und neonatale Mortalität des Kindes\*) oder aufgrund fehlender Daten.

Es ist kritisch anzumerken, dass unerwünschte Ereignisse von keiner der 13 Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM vollständig berichtet wurden. Insbesondere fehlten verwertbare Ergebnisse von 8 der 13 Studien zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie von allen Studien zu unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbrüchen führten.

#### *Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM*

Beim Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden durch eine der beiden Behandlungsoptionen für alle Endpunkte entweder aufgrund statistisch nicht signifikanter Unterschiede (ketoazidotische und hyperosmolare Komata, diabetische Ketoazidosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien und des HbA1c-Werts sowie [bei Schwangeren] Art der Geburt) oder aufgrund fehlender Daten.

Problematisch ist, dass beide Studien zu diesem Vergleich keine verwertbaren Ergebnisse dazu lieferten, bei wie vielen Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat oder ein unerwünschtes Ereignis zum Therapieabbruch führte.

#### *rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM*

Für die rtCGM plus LGS plus BGSM im Vergleich zur BGSM ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für alle Endpunkte entweder aufgrund statistisch nicht signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (ketoazidotische und hyperosmolare Komata, diabetische Ketoazidosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien und des HbA1c-Werts sowie gemeinsame Betrachtung schwerwiegender Hypoglykämien und des HbA1c-Werts) oder aufgrund fehlender Daten.

**Schlagwörter:** Blutglukoseselbstkontrolle, 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