

Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag A05-03
Version 1.0
Stand: 18.03.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-03

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Schlagwörter: Insulinanaloga; Insulin Detemir; Insulin Glargin; Diabetes mellitus Typ 2; NPH-Insulin

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vorbericht A05-03. Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis.....	xiv
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	7
3 Projektablauf	8
4 Methoden.....	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	9
4.1.3 Zielgrößen	9
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	10
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	11
4.2 Informationsbeschaffung.....	12
4.2.1 Literaturrecherche	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	13
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	13
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	14
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	14
4.3 Informationsbewertung	14
4.4 Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	17
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	17
4.4.3 Meta-Analyse	19
4.4.3.1 Einbeziehung von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD).....	19
4.4.4 Sensitivitätsanalyse	20
4.4.5 Subgruppenanalyse.....	20
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	21

5	Ergebnisse	22
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	22
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	22
5.1.2	Studienregister	25
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	26
5.1.4	Unveröffentlichte Daten der Hersteller langwirksamer Insulinanaloga	26
5.1.4.1	Anfrage an die Hersteller langwirksamer Insulinanaloga	26
5.1.4.2	Übermittlung von Daten	29
5.1.4.3	Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller	29
5.1.5	Anfrage an Autoren	30
5.1.6	Resultierender Studienpool	31
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	35
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	35
5.2.2	Inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien	66
5.2.2.1	Therapievergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	66
5.2.2.2	Therapievergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	70
5.2.2.3	Therapievergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	72
5.2.3	Studien- und Publikationsqualität	74
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	85
5.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität	85
5.3.1.1	Vorstufen der Erblindung (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)	85
5.3.1.2	Gesamtsterblichkeit	98
5.3.2	Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache	102
5.3.3	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie	104
5.3.4	Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	104
5.3.4.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung	104
5.3.4.2	Definition einer Hypoglykämie	121
5.3.4.3	Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien	128
5.3.4.4	Schwere nächtliche Hypoglykämien	142
5.3.4.5	Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und langfristiger Blutzuckersenkung	150
5.3.4.6	Hypoglykämierate insgesamt	156

5.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit	167
5.3.5.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	167
5.3.5.2	Behandlungszufriedenheit.....	182
5.3.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	215
5.4	Subgruppenanalysen	235
5.5	Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD).....	237
5.6	Zusammenfassung.....	238
6	Diskussion	250
7	Fazit	260
8	Liste der eingeschlossenen Studien	262
8.1	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	262
8.2	Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	264
8.3	Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	265
9	Literatur	267
Anhang A – Suchstrategie		275
Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....		279
Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten		280
Anhang D – Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen		283
Anhang E – Sensitivitätsanalysen zu Todesfällen in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin		287
Anhang F – Anfragen an Autoren und sonstige an Studien beteiligte Personen und deren Antworten		289

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA	6
Tabelle 2: Übersicht der Einschlusskriterien	11
Tabelle 3: Übersicht der Ausschlusskriterien.....	11
Tabelle 4: Studienpool zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	32
Tabelle 5: Studienpool zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	33
Tabelle 6: Studienpool zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	33
Tabelle 7: Übersicht über die in den relevanten Studien untersuchten Behandlungsschemata	37
Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	39
Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	43
Tabelle 10: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.....	45
Tabelle 11: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.....	47
Tabelle 12: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	50
Tabelle 13: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.....	52
Tabelle 14: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.....	54
Tabelle 15: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	57
Tabelle 16: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	58
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	61
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	64
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin..	65
Tabelle 20: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.....	68

Tabelle 21: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	71
Tabelle 22: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	73
Tabelle 23: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH- Insulin	78
Tabelle 24: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH- Insulin	81
Tabelle 25: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	83
Tabelle 26: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	90
Tabelle 27: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	95
Tabelle 28: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	97
Tabelle 29: Todesfälle in den relevanten Studien	98
Tabelle 30: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führten....	103
Tabelle 31: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	106
Tabelle 32: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	115
Tabelle 33: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	119
Tabelle 34: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	122
Tabelle 35: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	125
Tabelle 36: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	127
Tabelle 37: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	130
Tabelle 38: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	137
Tabelle 39: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	140

Tabelle 40: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	143
Tabelle 41: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	147
Tabelle 42: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	149
Tabelle 43: Schematische Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin nach Therapieschema	151
Tabelle 44: Schematische Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema	153
Tabelle 45: Schematische Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin nach Therapieschema	155
Tabelle 46: Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	157
Tabelle 47: Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	159
Tabelle 48: Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	160
Tabelle 49: Nächtliche Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	161
Tabelle 50: Nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	164
Tabelle 51: Nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	166
Tabelle 52: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	168
Tabelle 53: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	169
Tabelle 54: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	172
Tabelle 55: Ergebnisse zu einem Teilbereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, erfasst mit dem W-BQ22	176
Tabelle 56: Ergebnisse zur allgemeinen „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ – SF-36v2	180

Tabelle 57: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente für die Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata	183
Tabelle 58: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit	184
Tabelle 59: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	189
Tabelle 60: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	192
Tabelle 61: Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrument zur Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata für Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	194
Tabelle 62: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ^a	200
Tabelle 63: Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrument zur Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata für Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	206
Tabelle 64: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Statusversion) – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	209
Tabelle 65: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	212
Tabelle 66: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin...	216
Tabelle 67: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin..	227
Tabelle 68: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	233
Tabelle 69: Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen.....	246
Tabelle 70: Praxis der Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die ein Basalinsulin erhalten [74].....	252

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening	24
Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.....	31
Abbildung 3: Forest-Plot Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit einer Progression der Retinopathie um ≥ 3 Schritte auf der Retinopathieskala	88
Abbildung 4: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit neu entwickeltem Makulaödem	89
Abbildung 5: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit neu entwickeltem Makulaödem (Sensitivitätsanalyse); die Ergebnisse der Studie 3002 entsprechen denen, die in einem verblindeten Review als „definite“ gewertet wurden.	89
Abbildung 6: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt	100
Abbildung 7: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt	101
Abbildung 8: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Todesfälle gesamt.....	101
Abbildung 9: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf.	110
Abbildung 10: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf.	110
Abbildung 11: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Studien mit 6 Monaten Behandlungsdauer (Sensitivitätsanalyse); Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf.	111
Abbildung 12: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Subgruppenanalyse); Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf.	111
Abbildung 13: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends und in Kombination Insulin Aspart und ggf. OAD; HbA1c (%) zu Studienende.	118
Abbildung 14: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien	134

Abbildung 15: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien; Studien mit einer Behandlungsdauer von 6 Monaten (Sensitivitätsanalyse) ...	134
Abbildung 16: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien	135
Abbildung 17: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten; Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien	139
Abbildung 18: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten; Anteil Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien	139
Abbildung 19: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten; Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien	145
Abbildung 20: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten; Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien	148
Abbildung 21: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQs – Dimension „Behandlungszufriedenheit“	196
Abbildung 22: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“	197
Abbildung 23: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“	198
Abbildung 24: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	221
Abbildung 25: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	222
Abbildung 26: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Studien mit OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (Sensitivitätsanalyse); Gewichtsverlauf (SD für Studie 3102 aus p-Wert und n berechnet)	222
Abbildung 27: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Verlauf des BMI	223
Abbildung 28: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle	223
Abbildung 29: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	225

Abbildung 30: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	225
Abbildung 31: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle.....	226
Abbildung 32: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Änderung des Körpergewichts	226
Abbildung 33: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	230
Abbildung 34: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	231
Abbildung 35: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle. Anmerkung: Punkte bedeuten, dass es zu dieser Studie nicht genügend Angaben gibt, um sie in der Meta-Analyse zu berücksichtigen.....	231
Abbildung 36: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Gewichtsverlauf (SD aus SE errechnet).	232
Abbildung 37: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit festen Effekten; Distanzmaß: Differenz der Raten.....	287
Abbildung 38: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit zufälligen Effekten; Distanzmaß: Relatives Risiko.....	287
Abbildung 39: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit festen Effekten; Distanzmaß: Relatives Risiko	288

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
α -GH	α (Alpha)-Glukosidase-Inhibitoren
A	Ausschlusskriterien
ADA	American Diabetes Association
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
BMI	Body-Mass-Index
CIT	Konventionelle Insulintherapie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case report form
D	Insulin Detemir
DHP	Diabetes Health Profile
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, status version (DTSQs) bzw. change version (DTSQc)
E	Einschlusskriterien
EMA	European Medicines Agency
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study
FBG	Fasting blood glucose (Nüchternblutzucker)
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Fasting plasma glucose (Nüchternplasmaglukose)
G	Insulin Glargin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (Einheit: % des Gesamthämoglobins)
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IGF-I	Insulin-like growth factor I
im	intramuskulär
IIT	Intensivierte Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITSQ	Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Units
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	last observation carried forward
m	männlich
MID	Minimal important difference
N	Patientenzahl
NHS	National Health Service
NI	Normalinsulin
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn

Abkürzung	Bedeutung
OAD	Orale Antidiabetika
OGT-Test (OGTT)	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PRO	Patient-reported outcome
RD	Risiko-Differenz
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SF-36v2	SF-36v2TM Health Survey
SE	Standardfehler
SH	Sulfonylharnstoff
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
tgl.	täglich
UE	Unerwünschte Ereignisse
vs.	versus
W	Wochen
w	weiblich
W-BQ22	Well-being Questionnaire
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)

Abkürzung	Bedeutung
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch Hyperglykämie infolge von Störungen der Insulinsekretion oder der Insulinwirkung oder von beidem charakterisiert ist. Der Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine progrediente Zerstörung der Insulin produzierenden Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas mit nachfolgendem absoluten Insulinmangel und daraus folgend zwingendem Bedarf an Insulinsubstitution gekennzeichnet. Beim Diabetes mellitus Typ 2 liegen hingegen Störungen der Insulinsekretion und / oder der Insulinwirkung in individuell unterschiedlicher Ausprägung vor. Eine Insulinsubstitution ist daher nicht bei jedem Patienten mit Diabetes Typ 2 zwingend erforderlich.

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird zumeist mit einer nichtmedikamentösen Therapie, die eine Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und körperliche Bewegung umfasst, begonnen. Bei nicht ausreichender Blutzuckersenkung kann zusätzlich eine Pharmakotherapie eingeleitet werden. Für die pharmakologische Behandlung der chronischen Hyperglykämie stehen sowohl orale Antidiabetika (OAD) als auch Insulin zur Verfügung. Ebenso sind Behandlungen mit Exenatide subkutan möglich.

Orale Antidiabetika umfassen Substanzen mit verschiedenen Wirkmechanismen. Sulfonylharnstoffe und Glinide beispielsweise stimulieren die Freisetzung von Insulin aus den pankreatischen Betazellen, Metformin vermindert die hepatische Glukoneogenese und steigert die Glukoseaufnahme im Fettgewebe, Glitazone fördern die Insulinsensitivität im Fettgewebe, in der Skelettmuskulatur und der Leber und Alpha-Glukosidase-Inhibitoren hemmen die Spaltung von Mehrfachzuckern im Dünndarm reversibel.

Beim Insulin unterscheidet man im Wesentlichen kurz-, mittellang- und langwirksame Substanzen. Als „kurzwirksam“ werden solche Insuline oder Insulinzubereitungen bezeichnet, deren Blutzucker senkende Wirkung im Regelfall spätestens 30 bis 60 Minuten nach subkutaner Injektion eintritt, die ihr Maximum 2 bis 3 Stunden nach Injektion erreicht und für ca. 4 bis 8 Stunden andauert. Als „mittellang“ oder „langwirksam“ werden Insuline bzw. Insulinzubereitungen bezeichnet, deren blutzuckersenkende Wirkung später einsetzt (bis zu 4 Stunden nach Injektion) und länger andauert (von 16 bis zu 30 Stunden), mit oder ohne eindeutig nachweisbares Wirkmaximum. Im vorliegenden Bericht werden mittellang- und langwirksame Insuline unter dem Begriff „Verzögerungsinsuline“ zusammengefasst, da das mit ihrem Einsatz verbundene Behandlungsziel, die von dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängige stetige Versorgung mit geringen Mengen Insulin, identisch ist.

In Leitlinien (z.B. [1;2]) werden folgende Therapieoptionen neben der nichtmedikamentösen Therapie für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 genannt: Einsatz oraler Antidiabetika in Monotherapie oder Kombinationstherapie; Kombinationstherapie oraler Antidiabetika und Insulintherapie; Insulintherapie ohne orale Antidiabetika. Bei der Insulinbehandlung mit oder ohne OAD sind darüber hinaus verschiedene Therapiekonzepte der Insulintherapie möglich. Dies sind im Wesentlichen:

- a. die Gabe eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten (prandiale Insulintherapie)
- b. die einmal oder mehrmals tägliche Gabe eines Verzögerungsinsulins als „Basalunterstützung“
- c. die konventionelle Insulintherapie (CIT): Diese stellt eine Reihe von Arten der Insulinbehandlung dar. Sie zeichnet sich durch eine durch den Arzt festgelegte, relativ starre Dosierung und feste Zeiten der Insulingabe aus, wodurch aber auch der Tagesablauf und die Menge und Zeit der Nahrungsaufnahme festgelegt werden. Die Insulingaben reichen von einer ein- bis zweimaligen Gabe von einem Mischinsulinpräparat bis zu einer kombinierten Gabe von Verzögerungs- und kurzwirksamen Insulinen.
- d. die intensivierte Insulintherapie (IIT): Die intensivierte Insulintherapie ist eine Behandlungsform, die dem Patienten eine möglichst freie Ernährung und freie Gestaltung des täglichen Lebens gestattet. Ein weiteres Merkmal sind mehrfach tägliche Blutglukoseselbstmessungen. Der gemessene Blutzucker führt direkt zu einer Dosisanpassung durch den Patienten. Im Allgemeinen wird diese Therapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip durchgeführt, also als eine kombinierte Therapie aus Verzögerungsinsulinen für die basale Versorgung mit Insulin und kurzwirksamen Insulinen als Mahlzeiten- oder Korrekturinsulin. Als wesentlich für diese Therapie werden eine intensive Schulung und eine Langzeitbetreuung des Patienten angesehen.

Für den vorliegenden Bericht relevant sind die unter b. bis d. genannten Therapieschemata, weil sie mit der Gabe eines Verzögerungsinsulins verbunden sind.

Insulin und Insulinanaloga

Zurzeit stehen für die Insulintherapie im Wesentlichen strukturell unverändertes Insulin (Humaninsulin) und Insulinanaloga zur Verfügung. Als Insulinanaloga bezeichnet man insulinähnliche Moleküle, die auf Basis der Molekülstruktur des Humaninsulins durch eine Modifikation der Aminosäuresequenz entwickelt wurden. Ziel einer solchen Modifikation ist es insbesondere, eine gegenüber Humaninsulin veränderte Pharmakokinetik herbeizuführen. Daraus könnte z. B. ein schnellerer Eintritt der Wirkung, eine längere oder kürzere Wirkdauer oder eine geringere Wirkspiegelvariabilität resultieren.

Langwirksame Insulinanaloga wurden mit dem Ziel einer möglichst gleichmäßigen Freisetzung von Insulin über einen langen Zeitraum entwickelt, um im Vergleich zu den bisherigen konventionellen Verzögerungsinsulin-Präparaten (z.B. NPH-Insulin, Insulin Ultralente) eine längere Wirkdauer und / oder eine geringere Wirkspiegelvariabilität zu erreichen. Zurzeit sind für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 die langwirksamen Insulinanaloga Insulin Detemir (Levemir®) und Insulin Glargin (Lantus®) in Deutschland zugelassen, auch in Kombination mit OAD [3;4].

Insulin Glargin unterscheidet sich von Humaninsulin durch den Austausch der Aminosäure Asparagin an Position 21 der A-Kette gegen Glycin sowie durch 2 zusätzliche Arginin-Moleküle am Ende der B-Kette. Als Resultat ist Glargin im sauren Milieu löslich, im physiologischen pH des Subkutangewebes bildet sich ein homogenes Mikropräzipitat in der Art eines Gels. Dadurch verzögert sich die Absorption mit einem Wirkeintritt nach 2 bis 4 Stunden und einer Wirkdauer von mehr als 24 Stunden [5]. Laut Fachinformation soll Insulin Glargin einmal täglich injiziert werden [3]. Zur Stabilisierung der Darreichungsform wird Glargin Zink beigemischt. In früheren Studien wurden unterschiedliche Zinkanteile verwendet, z.B. 15 µg/ml, 30 µg/ml oder 80 µg/ml [6;7]. Unterschiedliche Zinkanteile können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [6]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Darreichungsformen mit einem Zinkanteil von 30 µg/ml verfügbar [8].

Bei Insulin Detemir fehlt im Vergleich zu Humaninsulin die essentielle Aminosäure Threonin an Position 30 der B-Kette. Zusätzlich ist eine Fettsäure an die Aminosäure Lysin in Position B 29 angelagert. Es entsteht ein lösliches Hexamer, das nach subkutaner Injektion langsam dissoziiert und sich reversibel an Albumin bindet. Dies soll die Wirkung weiter verlängern und die Absorption und das Wirkprofil im Vergleich zu NPH-Insulin reproduzierbarer machen. Abhängig von der Dosis wirkt Detemir bis zu 24 Stunden lang, das Wirkmaximum tritt innerhalb von 3 bis 4 Stunden bis maximal ca. 14 Stunden nach Injektion ein [4]. Laut Fachinformation soll Insulin Detemir abhängig vom Bedarf des Patienten ein- oder zweimal täglich gegeben werden [4]. Bei der Kombination mit oralen Antidiabetika wird empfohlen, mit einer einmal täglichen Behandlung zu beginnen. Insulin Detemir wurde in früheren Studien in unterschiedlichen molaren Konzentrationen verwendet, z.B. 600 nmol/ml, 1200 nmol/ml und 2400 nmol/ml [9]. Unterschiedliche Konzentrationen können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [9]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Darreichungsformen mit einer Wirkstoffkonzentration von 2400 nmol/ml erhältlich [10].

Das weitaus am häufigsten eingesetzte Basalinsulin auf Basis von Humaninsulin, NPH-Insulin, hat eine Wirkdauer von bis zu 17 Stunden mit einem Wirkmaximum von 5 bis 9 Stunden [11]. Die Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin ist laut Fachinformation an die individuelle Situation anzupassen [11]. Das bedeutet, dass sich bei optimaler Behandlung mit NPH-Insulin die Applikationsfrequenz nach dem individuellen Therapieziel und der individuellen Blutzuckereinstellung richtet.

Aus der geänderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der langwirksamen Insulinanaloga lassen sich potenzielle Vorteile hypothetisch ableiten, z.B. eine stabilere, d.h. im Tagesverlauf gleichmäßigere Blutzucker senkende Wirkung bei seltenerer Anwendungshäufigkeit (z.B. einmal tägliche Gabe von Insulin Glargin statt mehrfach tägliche Gabe von NPH-Insulin). Dies wiederum könnte mit einer gesteigerten Lebensqualität und höheren Behandlungszufriedenheit der Patienten sowie einer höheren Qualität der Blutzuckereinstellung (geringeres Hypoglykämierisiko trotz vergleichbarer Blutzuckersenkung) einhergehen.

Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2

Ob und inwieweit durch eine ggf. stärkere oder gleichmäßigere Blutzuckersenkung schwerwiegende kardio-, zerebro- und sonstige vaskuläre Ereignisse, aber auch andere Folgekomplikationen des Diabetes vermieden werden, ist unklar. Höhere Blutzuckerwerte sind in epidemiologischen Untersuchungen mit dem Risiko für das Erleiden solcher Folgekomplikationen assoziiert [12]. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte in jedem Fall auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Unterschiedliche, d.h. mit unterschiedlichen Wirkstoffen durchgeführte medikamentöse Strategien haben in der Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt: von einer Risikosenkung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen bei deutlicher Blutzuckersenkung [13] über eine deutliche Risikominderung bez. makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [14] bis hin zu einer numerischen [15] oder sogar statistisch signifikanten [14] Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung. Derart unterschiedliche Ergebnisse, bezogen auf diese patientenrelevanten 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.

Gegenüberstellung der Nutzen- und Schadenaspekte

Für die Nutzenbewertung ist neben der Darstellung der erwünschten Effekte der einzelnen Wirkstoffe auch die Darstellung der unerwünschten Effekte erforderlich. Dies gilt sowohl für das durch die Blutzuckersenkung erhöhte Risiko von Hypoglykämien als auch für unerwünschte Ereignisse, die nicht zwangsläufig mit dem erwünschten Effekt der Blutzuckersenkung verknüpft sind.

Für Insulin Glargin wurde die Zulassung in den USA im Jahr 2000 an die Bedingung der Durchführung einer Sicherheitsstudie geknüpft, in der der Effekt von Insulin Glargin im Vergleich zu Humaninsulin hinsichtlich des Auftretens oder der Progression von Retinopathien untersucht werden sollte [16]. Hintergrund für diese Entscheidung war das gehäufte Auftreten von Retinopathie-Progressionen unter Insulin Glargin in einer Studie bei

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Laut Angaben von Vertretern der Firma Sanofi-Aventis werden die Ergebnisse der Sicherheitsstudie voraussichtlich im 2. Quartal 2008 zur Verfügung stehen [17].

Für einige Vertreter der Gruppe der Insulinanaloga wurden in In-vitro-Studien und Tierexperimenten ein im Vergleich zu Humaninsulin erhöhtes mitogenes Potenzial und/oder Unterschiede in der Insulin- und IGF-I-Rezeptor-Bindungsaffinität beschrieben. Aus der derzeitigen Studienlage ist weder ein genereller Ausschluss von noch ein eindeutiger Beleg für eine erhöhte Mitogenität und Kanzerogenität der Insulinanaloga bei der Anwendung am Menschen ableitbar. In der unter Mitarbeit der Deutschen Diabetes Gesellschaft entstandenen Nationalen Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes mellitus (Stand April 2003) findet sich die generelle Aussage: „Bei Anwendung von Insulin-Analoga ist eine erhöhte mitogene Wirkung nicht sicher auszuschließen“ [1]. Diese Aussage wird in der genannten Leitlinie nicht durch wissenschaftliche Zitate gestützt. Die Aussagen der EMEA und/oder der FDA aus Dokumenten zu den jeweiligen Zulassungsverfahren sind in Tabelle 1 synoptisch dargestellt [18-22].

Aus der Gesamtschau der zitierten Informationen ergibt sich, dass letztendlich die klinische Relevanz der präklinischen Beobachtungen nicht als abschließend geklärt angesehen werden kann. Es ist auch unklar, ob die verschiedenen Insulinanaloga bei der Anwendung am Menschen unterschiedliche Risikoprofile aufweisen.

Für die informierte Nutzen-Schaden-Abwägung ist daher die Beschreibung von Langzeiteffekten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu denen einer Behandlung mit Humaninsulin notwendig.

Formulierung des Auftrages

Die Behandlung mit Insulinen stellt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die letzte Eskalationsstufe der Therapie dar, d.h. ab einem bestimmten Zeitpunkt der Krankheitsgeschichte kann es sein, dass eine ausreichende Blutzuckereinstellung nur noch mit Insulinen möglich ist. Deshalb sind diese Patienten auf die Gabe von kurzwirksamen und/oder Verzögerungsinsulinen angewiesen. Eine Versorgung mit den verschiedenen Insulinformen muss also gewährleistet sein. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, langwirksame Insulinanaloga nur mit den Arzneimitteln zu vergleichen, für die sie eine direkte Alternative darstellen, nämlich mit auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulinen oder einem anderen langwirksamen Insulinanalogon. Dies spiegelt sich in der vorliegenden Nutzenbewertung wider.

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA

Wirkstoff	Aussagen der EMEA (Auswahl)	Aussagen der FDA (Auswahl)
Insulin Detemir	EMEA 2004 - Das mitogene Potenzial von Insulin Detemir scheint gegenüber Humaninsulin reduziert zu sein. - Aktuell vorliegende Daten zur Mitogenität lassen keine speziellen diesbezüglichen Bedenken aufkommen; die vollständigen Ergebnisse einer noch laufenden 26-Wochen-Studie zur Proliferation [Anm.: von Brustdrüsenzellen bei weiblichen Ratten] sollten jedoch [...] übermittelt werden. Ein Mitglied des Bewertungskomitees hätte es bevorzugt, wenn die vollständigen Ergebnisse dieser Studie vor der Zulassung vorgelegen hätten. - Standard-Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.	Date 04.08.2003 - Es wurde gezeigt, dass Insulin Detemir gegenüber Humaninsulin eine geringere Rezeptor-Bindungsaffinität und [...] geringeres mitogenes Potenzial besitzt. - Standard-Karzinogenitätsstudien über 2 Jahre bei Tieren wurden nicht durchgeführt.
Insulin Glargin	Updated until September 2003 - Insbesondere die Affinität von Insulin Glargin zum IGF-1-Rezeptor hat Bedenken aufkommen lassen. [...] Hierzu hat das Unternehmen in einer Diskussionsrunde Stellung genommen. [...] Die diesbezügliche Klarstellung seitens der Firma war akzeptabel [...] und daher wurde festgestellt, dass das karzinogene Potenzial von Insulin Glargin gering ist. - Das Auftreten maligner fibröser Histiozytome bei Ratten hat Bedenken bez. des karzinogenen Potenzials von Insulin Glargin aufkommen lassen. Nach sorgfältiger Evaluation [...] wurde festgestellt, dass derzeit keine wesentlichen Bedenken bestehen. Wegen unzureichender klinischer Erfahrung hinsichtlich der Langzeitanwendung von Insulin Glargin ist allerdings nach der Zulassung eine sorgfältige Überwachung hinsichtlich ernsthafter lokaler Komplikationen notwendig.	Review completion date 19.01.2000 [Insulin Glargin] besitzt bei [...] Osteosarkom-Zellen eine 3- bis 5-fach höhere mitogene Aktivität im Vergleich zu Humaninsulin. [...] Die Relevanz dieser In-vitro-Experimente für die Anwendung beim Menschen ist weiterhin zu klären. - Eine 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie akzeptabler Qualität bei Ratten liegt vor. [...] Bei männlichen Ratten haben möglicherweise die Hilfsstoffe, nicht jedoch Insulin Glargin selbst, zu einem häufigeren Auftreten maligner fibröser Histiozytome geführt. Die Relevanz [...] für Menschen ist unklar, aber die Einstichstellen sollten [...] überwacht werden.

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Zubereitung eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins

und

- die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Unter langwirksamen Insulinanaloga sind dabei alle derzeit in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Präparate zu verstehen. Dies sind:

- Insulin Detemir (2400 nmol/ml)
- Insulin Glargin (Zinkanteil: 30 µg/ml)

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen.

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte vorab mit dem G-BA am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.10.2005 wurde am 12.10.2005 im Internet veröffentlicht. Nachfolgend wurde am 22.06.2007 ein Amendment 1 zum Berichtsplan veröffentlicht. Zu der Version 1.0 des Berichtsplans und dem Amendment 1 konnten bis zum 26.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan und dem Amendment 1 wurden am 30.08.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 21.01.2008) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können (Anhörung). Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vorab festgelegt. Im weiteren Verlauf der Berichtserstellung haben sich keine Änderungen ergeben.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bearbeitung geführt haben (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z.B. nach Definition der WHO [23].

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen wurden Studien, in denen eines der 2 in Kapitel 2 genannten langwirksamen Insulinanaloga untersucht wurde, entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden und in Deutschland zugelassenen Verzögerungsinsulin (z.B. NPH-Insulin) oder zu dem jeweils anderen langwirksamen Insulinanalogon. Im Falle einer Kombinationsbehandlung mit einem Insulinanalogon und einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung (z.B. Insulin Glargin kombiniert mit einem Sulfonylharnstoff-Derivat) musste diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (Sulfonylharnstoff-Derivat) sowohl Bestandteil der Vergleichsbehandlung als auch in Deutschland zugelassen und verfügbar sein. Die Applikation der Test- und Vergleichsintervention musste subkutan über einen identischen Mechanismus (z.B. mittels multipler subkutaner Injektionen) erfolgen. Auch eine eventuelle zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung musste jeweils in beiden Gruppen über einen identischen Mechanismus appliziert werden.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden 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

- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache
- hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- Hypoglykämie, insbesondere schwere Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte 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 RCTs möglich und praktisch durchführbar.

In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Der vorliegende Bericht soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit langwirksamen Insulinanaloga darlegen. Bezüglich der vaskulären Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die Blutzucker senkende Wirkung über mehrere Monate 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. In die vorliegende Untersuchung gingen daher nur Studien mit einer minimalen Laufzeit von 24 Wochen ein. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss ist auch mit den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) konform, die eine Studiendauer von mindestens 6 bis 12 Monaten für konfirmatorische Studien mit Insulinanaloga fordert [24].

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

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

Tabelle 2: Übersicht der Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 wie unter 4.1.1 definiert
E2	Intervention: Insulin Detemir oder Insulin Glargin wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: auf Humaninsulin basierendes Verzögerungsinsulin oder anderes langwirksames Insulinanalogon wie unter 4.1.2 definiert
E4	Daten zu den in 4.1.3 formulierten Zielgrößen verfügbar
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Behandlungsdauer $\geq$ 24 Wochen (bei Cross-over-Studien je Periode)

Tabelle 3: Übersicht der Ausschlusskriterien

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 [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen über den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit langwirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL])
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 5 Schritten:

- Erstrecherche am 16.06.2005 (MEDLINE, CENTRAL, EMBASE)
- Erste Nachrecherche am 25.10.2005 für den Zeitraum 04/2005 bis 10/2005 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL)
- Zweite Nachrecherche am 06.07.2006 für den Zeitraum 10/2005 bis 07/2006 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL)
- Dritte Nachrecherche am 11.12.2006 für den Zeitraum 07/2006 bis 12/2006 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL)
- Vierte Nachrecherche am 07.09.2007 für den Zeitraum 12/2006 bis 09/2007 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde am 13.12.2007 auf der Homepage des Center for Reviews and Dissemination der Universität York (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm>) eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA) und NHS Economic Evaluation Database vorgenommen und am 13.12.2007 erfolgte eine weitere Recherche über Ovid in der Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie weiteren Informationen zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden folgende weitere Schritte unternommen:

- Schriftliche Anfrage an die Firmen Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Detemir) und Sanofi Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden am Taunus (Insulin Glargin)
- Suche nach Studienberichten in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [PhRMA], <http://www.clinicalstudyresults.org>) und der U. S. National Library of Medicine des National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- Suche auf den Internetseiten <http://www.emea.eu.int> und <http://www.fda.gov> nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörde

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. um weitere relevante Studien, die sich aus der schriftlichen Anfrage bei den Herstellern, durch die Suche in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie die Suche auf den Internetseiten der FDA und EMEA (siehe 4.2.2) ergaben, ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Darüber hinaus wurden Autoren oder Sponsoren von Studien kontaktiert, wenn im Verlauf der Bewertung relevante Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die mithilfe der Publikation nicht beantwortet werden konnten. Dabei wurde zu Studien, in deren jeweiligen Publikationen auf ein Firmensponsoring hingewiesen wurde oder die in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller aufgeführt waren, die jeweilige Firma kontaktiert, sofern mit dieser eine Vereinbarung über die Übermittlung von Studiendaten (siehe 5.1.4.1) getroffen werden konnte. In allen anderen Fällen wurden die Autoren der jeweiligen Publikation kontaktiert.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u.a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Information aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z.B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)

- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte nach separater Durchsicht der jeweiligen Volltexte unabhängig vom ersten Reviewer die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

Erstellung der Randomisierungslisten und Verdeckung der Gruppenzuweisung (concealment of allocation)

Die Erstellung der Randomisierungslisten erhielt die Bezeichnung „unklar“, wenn lediglich der Begriff „randomisiert“ verwendet wurde, und „inadäquat“, wenn das Verfahren in der Publikation beschrieben, jedoch als nicht angemessen anzusehen war. Bei einer Bewertung als „adäquat“ lagen genauere Angaben zu einem angemessenen Vorgehen vor.

Bei der Bewertung der Verdeckung der Gruppenzuteilung bedeutet „unklar“, dass keine Angaben dazu gemacht wurden, inwieweit die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Als „adäquat“ wurde sie bezeichnet, wenn ein angemessenes Vorgehen beschrieben wurde, und als „inadäquat“, wenn eine Vorgehensweise beschrieben wurde, die eindeutig als nicht adäquat zu bewerten war.

Verblindung

Da alle Studien offen durchgeführt wurden, wurde hier insbesondere jeweils dargestellt, ob Informationen dazu vorhanden waren, ob diejenigen Personen, die die Endpunkte bei den Patienten erhoben hatten, verblindet waren.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung wurde dann als „adäquat“ beurteilt, wenn das Zielkriterium, die Größe des erwarteten Effektes, die Trennschärfe des Tests, das Signifikanzniveau und die ermittelte Fallzahl benannt waren. Als wünschenswert wurden darüber hinaus Informationen zur erwarteten Variabilität in der Stichprobe, zum verwendeten statistischen Testverfahren sowie zur Ein- oder Zweiseitigkeit des Testes angesehen. Wenn die geforderten Angaben vorlagen, die angegebene benötigte Fallzahl aber von der anhand der Angaben errechneten Fallzahl abwich oder wenn die primäre Hypothese der Studie unklar war, erfolgte die Bewertung „unklar“.

Studienabbrecher

Hier wurde jeweils beschrieben, ob sowohl die Anzahl der Studienabbrecher in den verschiedenen Gruppen als auch die jeweiligen Gründe für den Abbruch aus der Publikation hervorgingen.

Definition und Umsetzung der Intention-to-Treat(ITT)-Analyse

Hier wurde beurteilt, ob eine wesentliche Verletzung des zugrunde liegenden Prinzips vorlag. Wurde ein kleiner Anteil von Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, so wurde dies im Rahmen dieses Berichtes nicht als wesentliche Verletzung angesehen. In den Fällen, in denen eine „relevante“ Verletzung des ITT-Prinzips konstatiert wurde, lag die Rate der in den primären Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten, bezogen auf die Zahl der randomisierten Patienten, bei mindestens 10% oder der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen betrug mindestens 5 Prozentpunkte. In diesen Fällen wurden die Anteile der nicht in die Auswertungen eingehenden Patienten (ITT-Auswertungen, soweit angegeben) dokumentiert, sodass die dargestellten Entscheidungen (relevante Abweichung vom ITT-Prinzip: ja / nein) jeweils nachvollziehbar sind. Die Feststellung einer relevanten Verletzung des ITT-Prinzips führte zur Abwertung der Studien- bzw. Publikationsqualität („grober Mangel“).

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „groben Mängeln“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selbst, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurde die Insulintherapie in den eingeschlossenen Studien, d.h. die Testintervention und die Vergleichsintervention, die Vorbehandlung vor der Studie, die Behandlung in der Run-in-Phase und ggf. weitere Blutzucker senkende Behandlungen während der Studie, z.B. orale Antidiabetika, dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der diabetischen Erkrankung (HbA1c, Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen und in den Studien definierten Endpunkten geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
Gesamt mortalität	▪ Todesfälle
kardiale Morbidität und Mortalität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
zerebrale Morbidität und Mortalität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität	▪ keine relevanten Daten verfügbar

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)	- keine relevanten Daten verfügbar zur Erblindung - Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus
terminale Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit	keine relevanten Daten verfügbar
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	keine relevanten Daten verfügbar
stationäre Behandlungen jeglicher Ursache	Krankenhausaufenthalte
hyperosmolare bzw. ketoacidotische Komata	keine relevanten Daten verfügbar
Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie	keine relevanten Daten verfügbar
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	- schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien - nächtliche schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien - Hypoglykämien insgesamt - HbA1c-Wert ergänzend als Maß der Blutzuckereinstellung
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse - Körpergewicht / BMI - Reaktionen an der Einstichstelle
gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)	- Ergebnisse krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebögen - Patientenfragebogen zum Einfluss von Diabetes mellitus auf tägliche Aktivitäten
Therapiezufriedenheit	Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit

4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet.

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt.

Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem relativen Risiko als Distanzmaß durchgeführt.

Wurde für binäre Variablen in einer Studie in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so ging die Studie nicht in die Meta-Analyse ein. Sollte es in diesem Fall jedoch dazu kommen, dass 20% oder mehr der Patienten nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt wurden, so wurde abweichend die Differenz der Raten als Distanzmaß gewählt. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

4.4.3.1 Einbeziehung von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD)

Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten können im Einzelfall die Erkenntnisse, die auf Basis aggregierter Daten der Einzelstudien gewonnen werden, ergänzen. Individuelle Patientendaten der Einzelstudien liegen dem Institut in der Regel nicht vor. Daher wurden die durch die Literaturrecherche identifizierten Meta-Analysen jeweils dahin gehend überprüft, ob sie auf Basis individueller Patientendaten erstellt wurden.

War dies der Fall, wurde geprüft, ob die Ergebnisse der jeweiligen Meta-Analyse für den vorliegenden Bericht relevant waren und nicht allein auf Basis aggregierter Daten geliefert werden konnten bzw. wurden. Anlass für eine Relevanz für den Bericht könnte z. B. eine nicht zu erklärende Heterogenität zwischen den einzelnen Studienergebnissen sein oder Subgruppenanalysen zu den vorab im Berichtsplan definierten Subgruppen.

Sofern eine für den Bericht relevante IPD-Meta-Analyse identifiziert wurde, wurde geprüft, ob diese den allgemeinen Anforderungen an die Erstellung von Meta-Analysen genügt [26]. Insbesondere wurde geprüft, ob die Auswahl der in der IPD-Meta-Analyse berücksichtigten

Einzelstudien im Hinblick auf die Fragestellung systematisch und vollständig erfolgte und ob dem Institut alle in die Meta-Analyse eingegangenen Studien in einer für die Bewertung der jeweiligen Studie ausreichenden Form vorlagen. Hierzu mussten insbesondere alle relevanten Designaspekte sowie Ergebnisse der in die Meta-Analyse eingeflossenen Studien dem Institut bekannt sein (gemäß CONSORT), auch um das Verzerrungspotenzial der einzelnen Studien einschätzen zu können.

Die Ergebnisse von IPD-Meta-Analysen, die den oben genannten Anforderungen genügten, wurden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3);
- in den Publikationen beschriebene Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen, sofern möglich;
- Behandlungsdauer.

4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- ggf. unterschiedliche Diabetesdefinitionen
- zusätzliche Blutzucker senkende Therapie

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität (I^2 -Wert $\geq 50\%$ [27]) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 2.0 dargestellten Methodik.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien, sowie zusätzliche Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien einschließlich Meta-Analysen an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden und was ihr jeweiliges Ergebnis ist.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Wie in Abschnitt 4.2.1 erwähnt, erfolgten Recherchen zu verschiedenen Zeitpunkten. Im Folgenden werden die zusammengefassten Ergebnisse aller Recherchen dargestellt. Dabei wurde die Suche für Diabetes mellitus Typ 2 und Diabetes mellitus Typ 1 (Auftrag A05-01) gemeinsam durchgeführt. Eine Suche nach nur einer Indikation hätte entsprechend weniger Treffer ergeben.

Nach Ausschluss von 959 Duplikaten ergaben sich zunächst 1370 Treffer. Von den vorliegenden Zitaten wurden 1349 bereits aufgrund des Abstracts bzw. Titels als nicht relevant eingestuft. Der Ausschlussgrund war bei diesem Schritt in den meisten Fällen thematische Irrelevanz, d.h. in den zitierten Artikeln wurde das Thema „langwirksame Insulinanaloga“ gar nicht oder nicht für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 behandelt oder es handelte sich nicht um Originalstudien, sondern um Kommentare zu solchen Studien o. Ä.

Somit verblieben aus der bibliografischen Literaturrecherche 21 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Von diesen wurden 12 Arbeiten von beiden Reviewern übereinstimmend als relevant identifiziert (siehe Kapitel 8). Die Zitate der 9 im Volltext gesichteten und dann als nicht relevant bewerteten Publikationen finden sich unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Die Studie Yokoyama 2006 [28] wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, obwohl in dieser Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Behandlung mit Insulin Glargin mit einer Behandlung mit NPH-Insulin bei einer Laufzeit von 6 Monaten verglichen wurde. In dieser Studie kam es jedoch zu einer unterschiedlichen Art der Anwendung von Insulin Glargin und NPH-Insulin, da die Adaptation der Insulindosis in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich war. Während in der Glargin-Gruppe im Verlauf der Studie der Anteil von Insulin Glargin an der Insulintagesdosis auf 48% erhöht wurde, wurde im anderen Behandlungsarm der Anteil von NPH-Insulin an der Insulintagesdosis nicht

verändert und lag über den gesamten Studienverlauf konstant bei 28%. Dieses Zusammenwirken von unterschiedlicher Medikation und unterschiedlicher Art der Anwendung der Medikation lässt keine Rückschlüsse auf die Wirkungsweise von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin zu. Die in dieser Studie möglicherweise beobachteten Effekte können durch unterschiedliche Wirkstoffe (Insulin Glargin, NPH-Insulin) bedingt sein, aber auch durch die unterschiedliche Dosisadaptation. Die Ergebnisse der Studie können somit nicht zur Beantwortung der Fragestellung zur Nutzenbewertung von Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin beitragen.

Die Suche nach relevanter Sekundärliteratur identifizierte insgesamt 33 systematische Übersichten, Meta-Analysen oder HTA-Berichte (siehe Anhang C), in denen jedoch keine zusätzlichen relevanten Primärstudien identifiziert wurden.

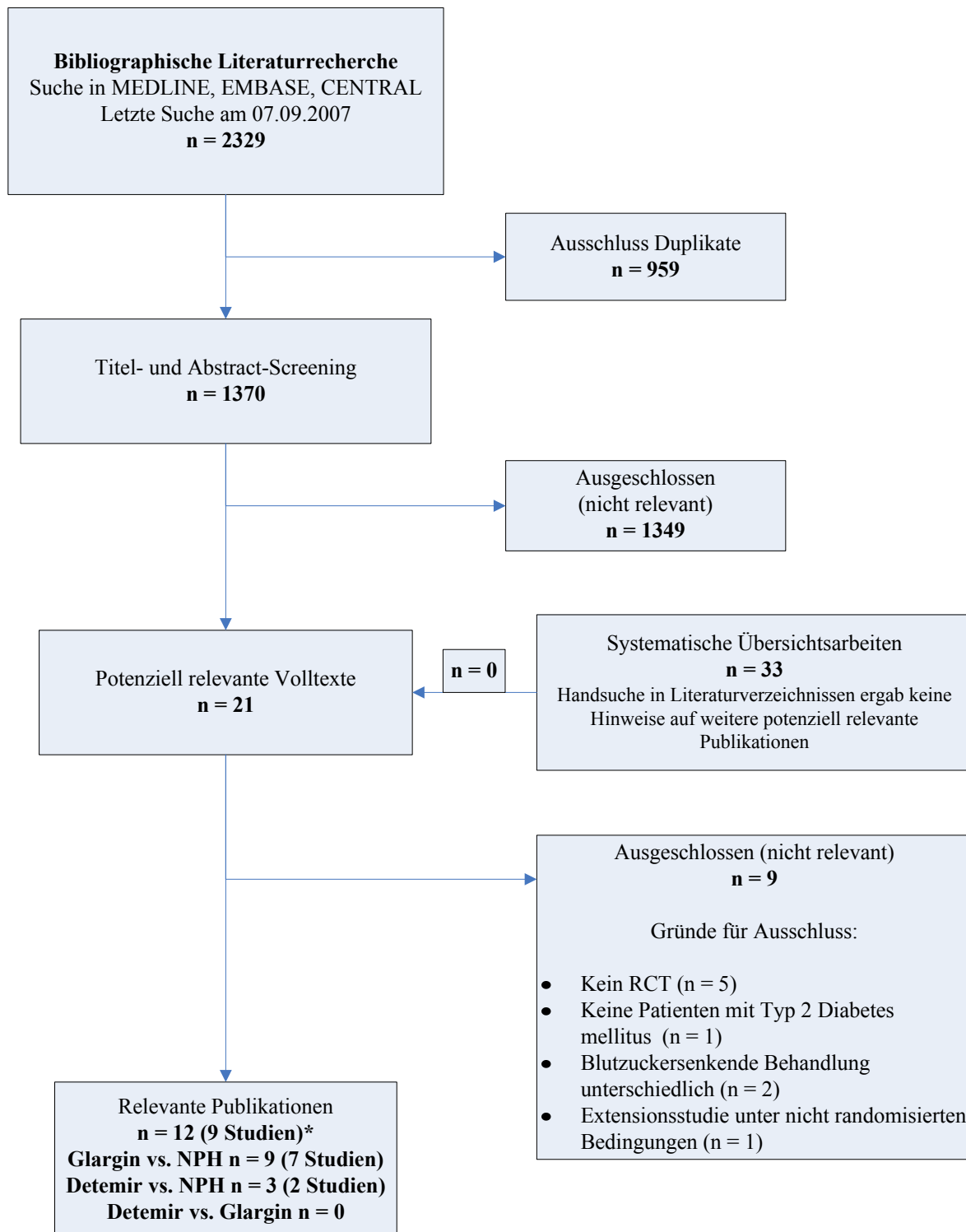


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

* Eine weitere in Abschnitt 5.1.7 aufgeführte Publikation [29] ist in den durchsuchten Datenbanken nicht enthalten und wurde nur über die zur Verfügung gestellten Studienlisten der Firma Sanofi-Aventis identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.4.1).

5.1.2 Studienregister

Unter <http://www.clinicalstudyresults.org> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff am 26.11.2007):

A) zu Insulin Glargin: Hinweis auf folgende potenziell relevante Studien:

- HOE901/3002: Massi Benedetti 2003 [30] und Yki-Järvinen 2000 [31] als Publikationen genannt
- HOE901/3006: Rosenstock 2001 [32] und Fonseca 2004 [33] als Publikationen genannt
- HOE901/4001: Fritsche 2003 [34] als Publikation genannt
- HOE901/4002: Riddle 2003 [35] als Publikation genannt

Zusätzlich zu den einzelnen angegebenen Publikationen wurde Rosenstock 2005 [36] als gepoolte Auswertung dieser Studien angegeben.

B) zu Insulin Detemir: Verweis auf das Studienregister der Firma Novo Nordisk unter www.novonordisk-trials.com. Dort fanden sich Hinweise auf folgende potenziell relevante Studien:

- NN304-1373: Nach Angaben des Studienregisters ist eine Publikation in Vorbereitung.
- NN304-1431: Nach Angaben des Studienregisters ist eine Publikation in Vorbereitung.
- NN304-1530: Hermansen 2006 [37] als Publikation und Hermansen 2004 [38] als Abstract- bzw. Posterpublikation genannt
- NN304-2175: Nach Angaben des Studienregisters ist eine Publikation in Vorbereitung.

Unter <http://www.clinicaltrials.gov> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff am 26.11.2007):

A) zu Insulin Glargin: Es fanden sich keine Hinweise auf potenziell relevante Studien.

B) zu Insulin Detemir: Hinweis auf folgende potenziell relevante Studien:

- NN304-1373: kein Publikationsort genannt
- NN304-1530: kein Publikationsort genannt
- NN304-1659: kein Publikationsort genannt
- NN304-2175: kein Publikationsort genannt

Alle in den Registern genannten Vollpublikationen wurden bereits über die Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken (Abschnitt 5.1.1) identifiziert.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Unter <http://www.emea.eu.int> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff am 26.11.2007):

A) zu Insulin Glargin:

- Scientific Discussion zu Lantus von 2005 [19]; Hinweis auf 2 potenziell relevante Studien. Beide Studien, 3002 (Massi Benedetti 2003) und 3006 (Rosenstock 2001), wurden bereits in der Literaturrecherche identifiziert.

B) zu Insulin Detemir:

- Scientific Discussion zu Levemir von 2004 [18]; Hinweis auf 2 potenziell relevante Phase-III-Studien. Studie 1336 wurde bereits in der Literaturrecherche identifiziert (Haak 2005 [39]). Für die weitere Studie 1337 wurde kein Publikationsort genannt.

Unter <http://www.fda.gov> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff am 26.11.2007):

A) zu Insulin Glargin:

- zum Zulassungsantrag 21-081: Medical Review und Statistical Review; Hinweis auf 2 potenziell relevante, bereits in der Literaturrecherche identifizierte Studien: 3002 (Massi Benedetti 2003) und 3006 (Rosenstock 2001).

B) zu Insulin Detemir:

- zum Zulassungsantrag 21-536: Medical Review und Statistical Review; Hinweis auf 3 potenziell relevante Studien. Studie 1336 wurde bereits in der Literaturrecherche identifiziert (Haak 2005). Für die beiden weiteren Studien 1530 und 1337 wurde kein Publikationsort genannt.

5.1.4 Unveröffentlichte Daten der Hersteller langwirksamer Insulinanaloga

5.1.4.1 Anfrage an die Hersteller langwirksamer Insulinanaloga

Die Firmen Novo Nordisk (Insulin Detemir) und Sanofi Aventis (Insulin Glargin) wurden zunächst um den Abschluss einer vertraglichen Vereinbarung hinsichtlich der Verwendung nicht publizierter Daten im vorliegenden Bericht (Vertraulichkeitsvereinbarung) sowie um die Übermittlung einer Liste (einschließlich entsprechender Abschnitte aus Zulassungsdokumenten) aller relevanten mit dem jeweiligen Präparat durchgeführten Studien

gebeten. Beide Firmen haben diese Dokumente nach Abschluss der Vertraulichkeitsvereinbarung zur Verfügung gestellt.

Firma Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Bad Soden (Insulin Glargin)

Die Firma Sanofi Aventis stellte im Juli 2006 eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie einen Clinical Expert Report zu Insulin Glargin, gegebenenfalls mit Angabe der jeweiligen Publikationen, zur Verfügung. Bei der Sichtung dieser Unterlagen wurden folgende potenziell relevante Studien identifiziert:

- HOE901/3002 [40], im Weiteren „3002“ genannt
- HOE901/3006 [41], im Weiteren „3006“ genannt
- HOE901/3102 [42], im Weiteren „3102“ genannt
- HOE901/4001 [43], im Weiteren „4001“ genannt
- HOE901/4002 [44], im Weiteren „4002“ genannt
- HOE901/4012 [45], im Weiteren „4012“ genannt
- HOE901/4013 [46], im Weiteren „4013“ genannt
- HOE901/6001 [47], im Weiteren „6001“ genannt

Die zu den Studien 3002, 3006, 4001, 4002, 4013 und 6001 angegebenen Publikationen waren alle bereits durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert worden (siehe Abschnitt 5.1.6). In den Publikationen waren viele relevante Informationen nicht enthalten. Aus diesem Grund wurden zu diesen Studien die Studienberichte angefragt.

Für die Studie 3102 wurde die Publikation Kawamori 2003 angegeben, die in der japanischsprachigen Fachzeitschrift Rinsyo-Iyaku veröffentlicht wurde. Diese Fachzeitschrift wird in keiner der durchsuchten bibliografischen Datenbanken ausgewertet. Aus diesem Grund wurde der Artikel bei der elektronischen Literaturrecherche nicht identifiziert. Der Studienbericht zu dieser Studie wurde angefragt.

Zur Studie 4012 war in der zur Verfügung gestellten Studienliste lediglich eine Abstractpublikation, Pan 2004, angegeben. Auch für diese Studie wurde der Studienbericht angefragt. Zu dieser Studie wurde in der vierten Nachrecherche in bibliografischen Datenbanken (siehe Abschnitt 4.2.1) nachträglich eine Vollpublikation, Pan 2007 [48], ermittelt.

Insgesamt wurden damit zu allen 8 aus den Studienlisten identifizierten Studien mit Insulin Glargin die Studienberichte angefordert, entweder weil die Studien bislang nicht vollständig

(1 Studie) oder nur in japanischer Sprache (1 Studie) publiziert waren oder weil die Publikationen wesentliche Fragen offenließen (6 Studien).

Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Detemir)

In den von der Firma Novo Nordisk im Juli 2006 zur Verfügung gestellten Studienlisten zu Insulin Detemir wurden folgende potenziell relevanten Studien identifiziert:

- NN304-1336 [49], im Weiteren „1336“ genannt
- NN304-1337 [50], im Weiteren „1337“ genannt
- NN304-1373 [51], im Weiteren „1373“ genannt
- NN304-1431 [52], im Weiteren „1431“ genannt
- NN304-1530 [53], im Weiteren „1530“ genannt
- NN304-1659 [54], im Weiteren „1659“ genannt
- NN304-2175 [55], im Weiteren „2175“ genannt

Die zu den Studien 1336 und 1530 angegebenen Publikationen waren bereits über die Literaturrecherche erfasst worden. Da diese aber relevante Fragen offenließen, wurden zu diesen Studien die Studienberichte angefragt.

Für die Studie 1373 wurde lediglich eine Abstractpublikation, Rosenstock 2006 [56], angegeben, die für eine Studienbewertung nicht ausreichend war. Daher wurde ebenfalls der Studienbericht angefragt.

Zu den Studien 1337, 1431 und 2175 wurden keine Publikationen angegeben. Zu diesen Studien wurde ebenfalls der Studienbericht angefragt.

Der Status der Studie 1659 wurde in den zur Verfügung gestellten Studienlisten als nicht beendet angegeben. Im Laufe der Bearbeitung der vorliegenden Nutzenbewertung wurde sie aber abgeschlossen und deshalb ebenfalls angefragt.

Insgesamt wurden damit zu allen 7 aus den Studienlisten identifizierten Studien mit Insulin Detemir die Studienberichte angefordert, entweder weil die Studien bislang nicht vollständig publiziert waren (5 Studien) oder weil die Publikationen wesentliche Fragen offen ließen (2 Studien).

5.1.4.2 Übermittlung von Daten

Folgende Dokumente wurden seitens der Hersteller langwirksamer Insulinanaloga zu potenziell relevanten Studien übermittelt:

Firma Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Bad Soden (Insulin Glargin)

Es wurden folgende Dokumente zu potenziell relevanten Studien bereitgestellt:

- Studienberichte der Studien 3002, 3006, 3102, 4001, 4002, 4012, 4013 und 6001
- Informationen zur Randomisierung der Studie 3101 zum Auftrag A05-01 (langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1) mit der Angabe, dass in Studie 3102 die gleiche Methodik angewendet wurde

Zusammenfassend wurden damit alle 8 angefragten Studienberichte zu Insulin Glargin übermittelt. Die im Kerntext der Studie 3102 zitierten End-of-Text-Tables waren nur auf Japanisch verfügbar und wurden daher nicht angefragt. Im Kerntext der Studie 4013 wurde auf verschiedene Appendizes verwiesen, die nach den Angaben der Firma Sanofi-Aventis jedoch keine aggregierten Daten, sondern lediglich Patienteneinzeldaten enthielten und aus diesem Grund nicht bereitgestellt wurden.

Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Detemir)

Es wurden folgende Dokumente zu potenziell relevanten Studien bereitgestellt:

- Studienberichte der Studien 1336, 1337, 1373, 1431, 1530, 1659 und 2175

Zusammenfassend wurden damit alle 7 angefragten Studienberichte zu Insulin Detemir übermittelt.

5.1.4.3 Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller

Firma Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Bad Soden (Insulin Glargin)

Die Studienberichte zu den bereits publizierten Studien 3002, 3006, 4001, 4002, 4012, 4013 und 6001 wurden als die Publikationen ergänzende Informationsquelle angesehen und deshalb bei der Bewertung dieser Studien berücksichtigt. Der vorliegende Bericht wurde um die zusätzlichen Informationen ergänzt.

Der angefragte Studienbericht zur Studie 3102 ließ wesentliche Fragen offen. Da alle weiteren Unterlagen nur auf Japanisch vorlagen, wurde die japanische Publikation Kawamori 2003 ins Deutsche übersetzt. Die Informationen aus der Übersetzung gehen mit in die Nutzenbewertung ein. Der angefragte Studienbericht zu dieser Studie wurde als zusätzliche Informationsquelle angesehen und als solche bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Detemir)

Die von der Firma Novo Nordisk zur Verfügung gestellten Studienberichte zu den Studien 1336 und 1530 lieferten zusätzliche relevante Informationen zu den Publikationen und wurden deshalb bei der Bewertung dieser Studien berücksichtigt.

Die bislang unpublizierten Studien 1337, 1373, 1431, 1659 und 2175 wurden auf Basis der Studienberichte in die Nutzenbewertung einbezogen.

5.1.5 Anfrage an Autoren

Da es sich bei allen Studien, außer der für die Nutzenbewertung irrelevanten Studie Yokoyama 2006 (Begründung siehe Abschnitt 5.1.1), laut vorliegenden Informationen um von den Unternehmen Sanofi Aventis bzw. Novo Nordisk gesponserte Studien handelte, wurden die Unternehmen als Ansprechpartner angesehen und keine zusätzlichen Anfragen an Autoren von Publikationen dieser Studien getätigt.

Der Autor H. Yokoyama wurde bezüglich zusätzlicher Informationen zur Studienmethodik der Publikation Yokoyama 2006 kontaktiert. Eine Übersicht über die Kommunikation mit diesem Autor ist in Anhang F dargestellt.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie Anfragen an die Hersteller ergeben folgenden Pool relevanter Studien, wie er in Tabelle 4 bis Tabelle 6 dargestellt ist. Abbildung 2 zeigt zuvor die Aufteilung der Studien auf die verschiedenen Fragestellungen.

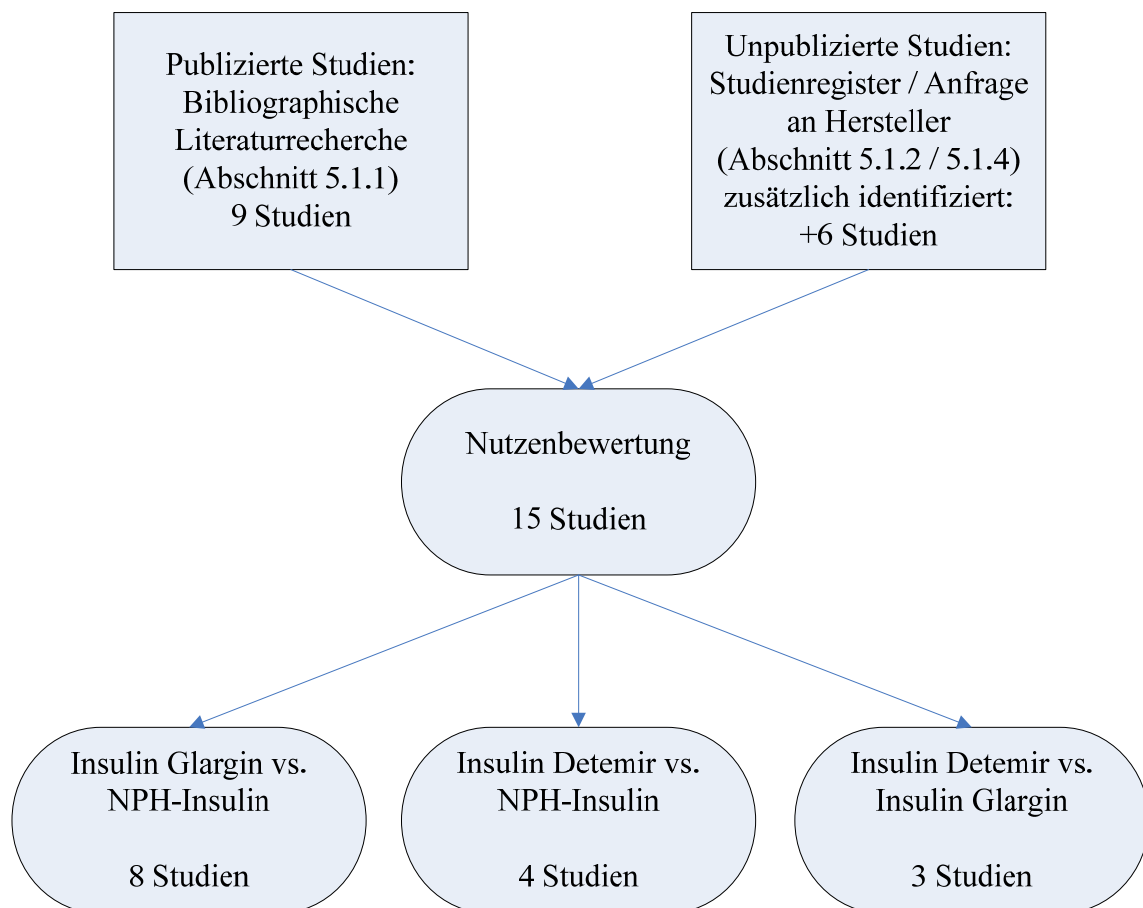


Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Tabelle 4: Studienpool zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Studienbericht	
Glargin vs. NPH-Insulin				
3002	ja	ja: Massi Benedetti 2003 [30], Yki-Järvinen 2000 ^c [31]	ja	ja
3006	ja	ja: Rosenstock 2001 [32], Fonseca 2004 ^d [33]	ja	ja
3102	ja	ja: Kawamori 2003 ^e [29]	ja	ja
4001	ja	ja: Fritsche 2003 [34]	ja	ja
4002	ja	ja: Riddle 2003 [35]	ja	ja
4012	ja	ja: Pan 2007 [48]	ja	ja
4013	ja	ja: Eliaschewitz 2006 [57]	ja	ja
6001	ja	ja: Yki-Järvinen 2006 [58]	ja	ja
a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert. b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen. c: Subgruppenanalyse der Studie 3002. Die Publikation berichtet die Ergebnisse der Subgruppe der insulin-naiven Patienten. Diese Subgruppe ist für die Beantwortung der Fragestellung nicht relevant und wird deshalb nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. d: Subgruppenanalyse der Studie 3006. Die Publikation berichtet die Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit einmal täglich Verzögerungsinsulin aus der Gesamtgruppe. e: Diese Publikation wurde nur über die zur Verfügung gestellten Studienlisten der Firma Sanofi-Aventis identifiziert.				

Tabelle 5: Studienpool zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Studienbericht	
Detemir vs. NPH-Insulin				
1336	ja	ja: Haak 2005 [39]	ja	ja
1337	ja	nein	ja	ja
1530	ja	ja: Hermansen 2006 [37], Hermansen 2007 [59]	ja	ja
1659	ja	nein	ja	ja
a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert. b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.				

Tabelle 6: Studienpool zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Studienbericht	
Detemir vs. Glargin				
1373	ja	nein	ja	ja
1431	ja	nein	ja	ja
2175	ja ^c	nein	ja	ja
a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert.				
b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.				
c: Siehe Abschnitt 5.1.7.				

In die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden alle durch die einzelnen Suchschritte identifizierten relevanten Studien, zu denen Vollpublikationen vorlagen oder solche Unterlagen zur Verfügung gestellt wurden, die eine Bewertung der jeweiligen Studie ermöglichten.

Eine Auflistung der eingeschlossenen Studien einschließlich der Informationen liefernden Publikationen und ggf. Studienberichte findet sich in Kapitel 8 „Eingeschlossene Studien“.

Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichsinterventionen

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe in Deutschland für das Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassen waren.

Für die Prüfmedikation(en) (Interventions- und Kontrollgruppe), auf deren Vergleich die jeweilige Studie ausgerichtet war, wurde der Zulassungsstatus anhand der jeweiligen Fachinformation detailliert geprüft. Studien, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, gingen nicht in die Nutzenbewertung ein. Dies betrifft im vorliegenden Fall keine der identifizierten Studien.

Für etwaige Kombinationspartner, die in allen Studienarmen (Interventions- und Kontrollgruppe) eingesetzt werden konnten, wurde ebenfalls anhand der jeweiligen Fachinformation geprüft, ob der Einsatz im Rahmen der dort beschriebenen Bedingungen erfolgte. War dies der Fall oder bei weniger als 20% der Patienten nicht der Fall, erfolgte keine gesonderte Darstellung dieser Studien. War dies bei mindestens 20% der Patienten nicht der Fall, führte dies nicht zum Ausschluss der Studie, sondern wurde gesondert bei der Ergebnisdarstellung berücksichtigt. Im Falle heterogener Ergebnisse zwischen Studien wurde in einer Sensitivitätsanalyse geprüft, ob der Zulassungsstatus die aufgetretene Heterogenität möglicherweise erklärt. Darüber hinaus wurde der Umstand, dass in diesen Studien Patienten außerhalb des gültigen Zulassungsstatus behandelt wurden, im Kapitel „Diskussion“ und ggf. auch im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert. Dies betraf nur die Studie 2175 zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin, in der ein mit ca. 22% nicht geringer Anteil der Patienten mit der in Deutschland nicht zugelassenen Kombination aus Insulin und Rosiglitazon behandelt wurde.

Benennung und Verwendung der unterschiedlichen Informationsquellen

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte einschließlich Studienprotokoll und Statistical Report (siehe Abschnitt 4.1.6).

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Studienberichte wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Angaben in den jeweiligen Publikationen nicht hinreichend, unklar oder diskrepant waren. Diskrepante Angaben zwischen Publikation und Studienbericht wurden ggf. dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 8 bis Tabelle 19 sind Angaben zum Design der 15 eingeschlossenen Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Jeweils eine Publikation zu den Studien 3002 und 3006 berichtete Subgruppenergebnisse dieser Studien. Jedoch nur die in der Publikation Fonseca 2004 berichtete Subgruppe der Studie 3006 lieferte für die vorliegende Fragestellung relevante Informationen, weshalb diese, sofern sie im jeweiligen Fall Zusatzinformationen darstellen, in den Tabellen unmittelbar im Anschluss an die Hauptstudie präsentiert werden. Darüber hinaus fanden sich im Studienbericht zur Studie 3006 zu einzelnen relevanten Zielgrößen auch Informationen zur Subgruppe, die komplementär zu der in Fonseca 2004 berichteten ist. Zu diesen Zielgrößen werden auch die Ergebnisse dieser Subgruppe dargestellt.

Studiendesign

Alle 15 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden in einem offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. In 12 Studien wurde die Gabe eines langwirksamen Insulinanalogons mit der Gabe eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins (in allen Fällen NPH-Insulin) verglichen. 8 dieser 12 Studien untersuchten Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und 4 Studien untersuchten Insulin Detemir vs. NPH-Insulin. Die weiteren 3 Studien waren direkte Vergleichsstudien zu den beiden langwirksamen Insulinanaloga Insulin Detemir und Insulin Glargin.

Der primäre Endpunkt war in 7 der 8 Studien, in denen Insulin Glargin mit NPH-Insulin verglichen wurde, die Änderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und -ende. Bei der achten Studie zu dieser Fragestellung (Studie 4002) war das Hauptzielkriterium der Anteil der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert von 7,0% oder darunter erreicht hatten. 4 dieser Studien waren Überlegenheitsstudien (3002, 3006, 4002 und 6001), während die anderen 4 Studien das Ziel hatten, die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf den primären Endpunkt zu zeigen. Bei den Studien 1336, 1337 und 1530 zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und den Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin war der primäre Endpunkt jeweils der HbA1c-Wert zu Studienende. Bei Studie 1659 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin war der primäre Endpunkt die Gewichtsänderung zwischen Studienbeginn und -ende. Außer bei den Studien 1337 und 1659 war die primäre Hypothese jeweils die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin bzw. Insulin Glargin. Für Studie 1337 blieb die primäre Hypothese nach Sichtung der Angaben aus dem Studienbericht unklar, da die Begriffe „equivalence“ und „non-inferiority“ im Wechsel gebraucht wurden. Im Abschnitt zur Fallzahlplanung wurde eine zweiseitige Hypothese formuliert, was auf eine Äquivalenzstudie hinwies. Studie 1659 war darauf ausgelegt, die Überlegenheit von Insulin Detemir in Bezug auf den primären Endpunkt zu zeigen.

Behandlungsschemata

In 5 der 8 Studien zur Fragestellung Glargin vs. NPH-Insulin wurde die einmal tägliche Gabe Glargin abends mit einer einmal täglichen Gabe NPH-Insulin abends verglichen. Eine Studie verglich die einmal tägliche Gabe Glargin morgens mit der einmal täglichen Gabe NPH-Insulin morgens. Die Studie 4001 hatte 3 Behandlungsarme, in denen jeweils Glargin einmal täglich morgens, Glargin einmal täglich abends oder NPH-Insulin einmal täglich abends verabreicht wurde. Diese Studie wurde unter 2 Gesichtspunkten, nämlich als Vergleich von Glargin abends vs. NPH-Insulin abends und als Vergleich von Glargin morgens vs. NPH-Insulin abends, betrachtet. Schließlich lag noch eine Studie (3006) vor, in der die einmal tägliche Gabe Glargin abends mit der ein- oder zweimal täglichen Gabe NPH-Insulin verglichen wurde. Die Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe war dabei abhängig von der Häufigkeit vor der Studie. Da mehr als 80% der Patienten in der Kontrollgruppe zweimal täglich NPH-Insulin injizierten, wurde diese Studie insbesondere für diesen Vergleich herangezogen. Zu einzelnen Zielkriterien liegen auch Ergebnisse der Subgruppe der Patienten vor, die vor der Studie mehrmals täglich NPH-Insulin und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin erhalten hatten.

In 7 der 8 Studien zur Fragestellung Glargin vs. NPH-Insulin wurden additiv ausschließlich orale Antidiabetika (OAD) gegeben. Entweder wurde die vorherige OAD-Behandlung fortgeführt (3 Studien), wobei Sulfonylharnstoffe bei den meisten Patienten mindestens Teil dieser Behandlung waren, oder es wurde auf 3 bzw. 4 mg Glimepirid (3 Studien) oder auf Metformin (1 Studie), jeweils in Monotherapie, umgestellt. Nur in Studie 3006 war die additive Behandlung mit präprandialem Humaninsulin möglich. Dabei blieb allerdings unklar, wie viele Patienten dies betraf, da zu der zusätzlichen Blutzucker senkenden Behandlung über den Studienverlauf keine detaillierten Angaben vorlagen. Es blieb auch unklar, ob die Behandlung mit präprandialem Humaninsulin im Rahmen einer konventionellen oder intensivierten Insulintherapie erfolgte. Ob in dieser Studie auch OAD gegeben wurden, blieb anhand der vorhandenen Informationsquellen ebenfalls unklar. Während weder die Publikation Rosenstock 2001 noch der Studienbericht explizite Angaben zu einer möglichen OAD-Behandlung macht (eine Vorbehandlung mit OAD jedoch als Ausschlusskriterium für die Patienten angegeben ist), wurde laut der Scientific Discussion der EMEA eine additive OAD-Behandlung in dieser Studie durchgeführt [19].

Die 4 Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin unterschieden sich hinsichtlich des Behandlungskonzepts wie folgt: In Studie 1336 wurde sowohl Insulin Detemir als auch NPH-Insulin jeweils einmal oder zweimal täglich gegeben, abhängig von der Häufigkeit der Basalinsulingabe vor der Studie. In den Studien 1337 und 1659 wurden Insulin Detemir und NPH-Insulin jeweils einmal täglich und in Studie 1530 beide Präparate jeweils zweimal täglich verabreicht. In 2 der 4 Studien (1337 und 1530) zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin wurden OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung gegeben. In den anderen 2 Studien (1336 und 1659) wurde Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit gegeben, was

nach den verfügbaren Informationen vermutlich im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie stattfand.

In allen 3 direkten Vergleichsstudien zu den beiden langwirksamen Insulinanaloga wurde Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich, abhängig vom Nüchternblutzucker während der Studie, mit Insulin Glargin einmal täglich abends verglichen. Als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung wurde in Studie 1373 die bereits vor der Studie gegebene OAD-Behandlung fortgeführt. In den anderen beiden Studien war die zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit, vermutlich im Rahmen einer intensivierten Therapie. Darüber hinaus wurde eine ggf. zuvor bestehende Behandlung mit Metformin oder Glitazonen fortgeführt.

Übersicht über die in den Studien untersuchten Therapieschemata

Wie man Tabelle 7 entnehmen kann, wurde hauptsächlich das Therapieschema Basalinsulin in Kombination mit OAD untersucht. Nur 5 von 15 Studien wandten Basalinsulin in Kombination mit kurzwirksamem Insulin an (Studie 3006 mit Insulin Glargin, Studie 1336 und 1659 mit Insulin Detemir und die Studien 1431 und 2175 zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin). Dabei blieb für die Studie 3006 unklar, ob die Behandlung im Rahmen einer Monotherapie mit Basalinsulin, einer konventionellen oder einer intensivierten Insulintherapie durchgeführt wurde. Ebenso ist für diese Studie unklar, ob eine Kombination mit OAD möglich war. Bei den Studien 1336, 1659, 1431 und 2175, in denen als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung Insulin Aspart gegeben wurde, ist anhand der Angaben davon auszugehen, dass eine intensivierte Insulintherapie durchgeführt wurde.

Tabelle 7: Übersicht über die in den relevanten Studien untersuchten Behandlungsschemata

	Basalinsulin Monotherapie	Basalinsulin in Kombination mit OAD	Intensivierte Insulintherapie	Konventionelle Insulintherapie
Glargin vs. NPH-Insulin	?	7	?	?
Detemir vs. NPH-Insulin	0	2	2	0
Detemir vs. Glargin	0	1	2	0
?: Behandlungsschema der Studie 3006 unklar. OAD: Orale Antidiabetika.				

Studiendauer

Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 12 Monaten (Studie mit Insulin Glargin vs. NPH-Insulin: 3002; Studien mit Insulin Detemir vs. Insulin Glargin: 1373 und 1431) war keine der Studien auf den Nachweis der Effektivität oder Sicherheit des jeweiligen Präparates über mehrere Jahre ausgelegt. Die übrigen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien umfassten eine Beobachtungsdauer von ca. 6 Monaten (24 bis 28 Wochen, 11 Studien) bzw. ca. 9 Monaten (Studie 6001, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin).

Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Glargin vs. NPH-Insulin						
3002	parallel, offen	<i>Überlegenheit</i>	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen	293 [G] 285 [NPH]	Europa, Südafrika	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), <i>Lebensqualität (mittels W-BQ)</i> , <i>Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQ)</i> , Retinopathien, unerwünschte Ereignisse
3006	parallel, offen	<i>Überlegenheit</i>	Screening: 1 - 4 Wochen Behandlungsphase: 28 Wochen	260 [G] 261 [NPH]	Nordamerika	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), <i>Lebensqualität (mittels W-BQ)</i> , <i>Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQ)</i> , Retinopathien, unerwünschte Ereignisse
Subgruppe 1 ^b	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	52 [G] 48 [NPH]	wie Gesamtgruppe	primär: Hypoglykämien ^c weitere: HbA1c, unerwünschte Ereignisse
Subgruppe 2 ^d	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	208 [G] ^e 213 [NPH] ^e	wie Gesamtgruppe	<i>Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende, Hypoglykämien</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
3102	parallel, offen	Nicht-Unterlegenheit	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 28 Wochen	167 [G] 168 [NPH]	Japan	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende sekundär: Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), unerwünschte Ereignisse
4001	parallel, offen	Nicht-Unterlegenheit	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	237 [G](M) 228 [G](A) 232 [NPH]	Europa	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: <i>Hypoglykämien (symptomatisch, schwere, schwerwiegende, nächtliche)^f</i> , Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQs und DTSQc), unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht
4002	parallel, offen	Überlegenheit	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	372 [G] 392 [NPH]	USA, Kanada	primär: Anteil der Patienten mit HbA1c $\leq$ 7% ohne hypoglykämische Ereignisse ^g weitere: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende, Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQs und DTSQc), Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht, BMI

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
4012	parallel, offen	Nicht-Unterlegenheit	Screening: 3 oder 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	224 [G] 224 [NPH]	Asien	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche), unerwünschte Ereignisse; <i>Körpergewicht</i> ; BMI
4013	parallel, offen	Nicht-Unterlegenheit	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	231 [G] ^h 250 [NPH] ^h	Südamerika und Mexiko	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQc), Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche), unerwünschte Ereignisse; Körpergewicht
6001	parallel, offen	Überlegenheit	Run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 36 Wochen	61 [G] ^h 49 [NPH] ^h	Finnland, Großbritannien	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien (gesamt, schwere, nächtliche, schwere nächtliche) <i>Retinopathien</i> , unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht, BMI

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Unter Berücksichtigung der im Kapitel zur Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.
- b: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004.
- c: Anderer primärer Endpunkt als in der Hauptpublikation.
- d: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006.
- e: Eigene Berechnung aus den Angaben der randomisierten Patienten für die Gesamtgruppe und für die in Fonseca 2004 berichtete disjunkte Subgruppe.
- f: In der Publikation von Fritsche 2004 wird der Anteil der Patienten mit hypoglykämischem Ereignis als weiterer primärer Endpunkt angegeben. Laut Studienbericht ist jedoch die Änderung des HbA1c-Wertes der einzige primäre Endpunkt dieser Studie.
- g: Bestätigt durch Plasmaglukose < 4,0 mmol/l oder Erfüllung des Kriterium einer schweren Hypoglykämie.
- h: Patientenzahlen für die ITT-Population (randomisierte und behandelte Patienten). Insgesamt wurden 528 Patienten (Studie 4013) bzw. 119 Patienten (Studie 6001) randomisiert, für die aber keine Aufteilung auf die Behandlungsgruppen angegeben war.

[G]: Glargin. (M): morgendliche Gabe. (A): abendliche Gabe. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn. DTSQ: Diabetes treatment satisfaction questionnaire. W-BQ: Well-being questionnaire.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Detemir vs. NPH-Insulin						
1336	parallel, offen	Nicht-Unterlegenheit	Screening: 3 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen	341 [D] ^b 165 [NPH] ^b	Deutschland, Schweiz, Österreich, Slowenien, Italien	primär: HbA1c am Studienende weitere: Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQ und DHP-2), Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), unerwünschte Ereignisse
1337	<i>parallel, offen</i>	<i>unklar^c</i>	<i>Run-in: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen</i>	<i>309 [D]^b 158 [NPH]^b</i>	<i>USA und Puerto Rico</i>	<i>primär: HbA1c am Studienende weitere: Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht, Fundoskopie</i>
1530	parallel, offen	Nicht-Unterlegenheit	Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	237 [D] 239 [NPH]	10 Länder in Europa	primär: HbA1c am Studienende weitere: Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
1659	<i>parallel, offen</i>	<i>Überlegenheit</i>	<i>Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen</i>	<i>126 [D] 151 [NPH]</i>	<i>Spanien</i>	<i>primär: Gewichtsänderung von Studienbeginn bis -ende weitere: HbA1c nach 26 Wochen, Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQ), gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels SF-36v2), unerwünschte Ereignisse</i>
a: Unter Berücksichtigung der im Kapitel zur Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen. b: 2:1-Randomisierung. c: Uneinheitlich als Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheitsstudie angegeben. DTSQ: Diabetes treatment satisfaction questionnaire. DHP: Diabetes health profile. [D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.						

Tabelle 10: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Detemir vs. Glargin						
1373	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht-Unterlegenheit^b</i>	<i>Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen</i>	291 [D] 291 [G]	<i>Europa, USA</i>	primär: <i>HbA1c am Studienende</i> weitere: <i>Hypoglykämien (gesamt, milde, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht; Fundoskopie / Fundusfotographie</i>
1431	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht-Unterlegenheit^b</i>	<i>Screening: bis zu 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen</i>	216 [D] ^c 107 [G] ^c	<i>Europa, USA</i>	primär: <i>HbA1c am Studienende</i> weitere: <i>Behandlungszufriedenheit (mittels ITSQ), Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht; Fundoskopie / Fundusfotographie</i>
2175	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht-Unterlegenheit^b</i>	<i>Screening: bis zu 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen</i>	256 [D] ^c 131 [G] ^c	<i>USA, Kanada</i>	primär: <i>HbA1c am Studienende</i> weitere: <i>Behandlungszufriedenheit (mittels ITSQ), Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht, Fundoskopie</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

- a: Unter Berücksichtigung der im Kapitel zur Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.
b: Es sollte die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin gezeigt werden.
c: 2:1-Randomisierung.

[D]: Detemir. [G]: Glargin.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 11: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Glargin vs. NPH-Insulin			
3002	k.A.	OAD für mindestens 1 Jahr; unzureichende Behandlung für mindestens 3 Monate mit SH allein oder in Kombination mit Acarbose oder Metformin, mit Metformin allein oder Vorbehandlung mit der Kombination Insulin einmal täglich und SH in optimaler Dosierung	E: T2DM seit mindestens 3 Jahren; Alter: 40 bis 80 Jahre; HbA1c 7,5% bis 12,0%; BMI < 40 kg/m ² ; keine Ketoazidose in der Anamnese A: Behandlung mit Normalinsulin in den letzten 4 Wochen vor dem Screening; diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate der Studie nötig machen kann; Nachtarbeiter; gestörte Leber- oder Nierenfunktion
3006	k.A.	mindestens 3 Monate bestehende Therapie mit einem Basalinsulin	E: Alter: 40 bis 80 Jahre; HbA1c 7,0% bis 12,0%; BMI < 40 kg/m ² ; keine Ketoazidose in der Anamnese A: Einnahme von OAD innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt; diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate nötig machen kann; Nachtarbeiter; gestörte Leber- oder Nierenfunktion
3102	k.A.	mindestens 3 Monate Behandlung mit OAD (SH alleine oder in Kombination mit α -Glukosidase-Hemmern und / oder Biguaniden)	E: Alter: 20 bis 70 Jahre; HbA1c 8,0% bis 12,0%; BMI < 30 kg/m ² ; keine Ketoazidose in der Anamnese A: Pankreatektomie; diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate nötig machen kann; Nachtarbeiter; gestörte Leber- oder Nierenfunktion

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
4001	k.A.	OAD für mindestens 6 Monate (SH [Dosisäquivalent zu ≥ 3 mg Glimepirid] alleine oder in Kombination mit Metformin oder Acarbose)	E: Alter: < 75 Jahre; HbA1c 7,5% bis 10,5%; BMI < 35 kg/m ² ; keine Ketoazidose in der Anamnese A: Insulintherapie <i>innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt</i> ; kommende Pankreatektomie; diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate nötig machen kann; Nachtarbeiter; gestörte Leber- oder Nierenfunktion
4002	k.A.	OAD für mindestens 3 Monate in konstanter Dosierung mit 1 oder 2 der folgenden Wirkstoffe: SH, Metformin, Pioglitazon oder Rosiglitazon	E: Alter: 30 bis 70 Jahre; HbA1c 7,5% bis 10,0%; BMI 26 bis 40 kg/m ² ; keine Ketoazidose in der Anamnese A: bisherige Verwendung von Insulin über mindestens 1 Woche Dauer, ausgenommen im Rahmen eines Gestationsdiabetes; aktuelle Einnahme eines α -Glukosidase-Hemmers oder rasch wirkender Insulinsekretagoga; gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; Serumkreatinin bei Männern $\geq 1,5$ bzw. Frauen $\geq 1,4$ mg/dl; Nachtarbeiter; bekannte Hypersensitivität gegenüber Studienmedikation oder Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur
4012	nach WHO-Kriterien ^a	OAD (<i>SH alleine oder in Kombination mit anderen OAD wie Metformin oder Acarbose</i>), SH-Dosis äquivalent zu 3 mg Glimepirid	E: Asiatische Männer und Frauen; Alter: 40 bis 80 Jahre; HbA1c 7,5 bis 10,5%; BMI 20 bis 35 kg/m ² ; keine Ketoazidose in der Anamnese A: <i>diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate nötig machen kann; Pankreatektomie; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; Nachtarbeiter</i>
4013	k.A.	OAD für mindestens 6 Monate (jegliche SH alleine oder in Kombination mit anderen OAD), SH-Dosis äquivalent zu 3 mg Glimepirid	E: Alter ≤ 75 Jahre; HbA1c 7,5 bis 10,5%; BMI ≤ 35 kg/m ² ; keine Ketoazidose in der Anamnese A: Vorbehandlung mit Insulin in den letzten 3 Monaten vor Studieneintritt; diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate nötig machen kann; Pankreatektomie; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; Nachtarbeiter

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
6001	k.A.	Metformin ($\geq 1,5$ g) alleine oder in Kombination mit SH für mindestens 3 Monate	E: Alter: 35 bis 75 Jahre; HbA1c $\geq 8,0\%$; BMI 20 bis 40 kg/m ² ; keine Ketoazidose in der Anamnese A: Einnahme anderer OAD; gestörte Nierenfunktion; Therapie mit Insulin für mehr als 4 Wochen oder jede Insulinbehandlung innerhalb der letzten 3 Monate; Nachtarbeiter; diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung während der Studie nötig machen kann
a: Diabetes-assoziierte Symptome plus Blutglukose $\geq 11,1$ mmol/l oder FPG $\geq 7,0$ mmol/l in Zufallsmessung oder Blutglukose $\geq 11,1$ mmol/l nach 2 Stunden im OGT-Test. T2DM: Diabetes mellitus Typ 2. BMI: Body-Mass-Index. OAD: Orale Antidiabetika. SH: Sulfonylharnstoff. k.A.: keine Angaben. E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien. WHO: World Health Organization. FPG: Nüchternplasmaglukose. OGT-Test: Oraler Glukosetoleranztest. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht/Studienprotokoll; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.			

Tabelle 12: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Detemir vs. NPH-Insulin			
1336	nach ADA ^a	Insulintherapie für mindestens 2 Monate, Anteil des Basalinsulins mindestens 30%	E: T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter: ≥ 35 Jahre; HbA1c $\leq 12,0\%$ A: OAD innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienbeginn; proliferative Retinopathie; unkontrollierter Bluthochdruck; rezidivierende schwerwiegende Hypoglykämien; gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; „cardiac problems“; Insulinbedarf > 100 IU/Tag
1337	ADA/Expert committee on the diagnosis and classification of the diabetes mellitus criteria, 2000	Metformin (> 1000 mg/Tag) allein oder in Kombination mit anderen OAD (SH, Repaglinid, Pioglitazon, Rosiglitazon, α -Glukosidase-Hemmer)	E: T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter ≥ 35 Jahre; HbA1c 8,0 bis 10,0%, falls Vorbehandlung mit ≥ 3 OAD; HbA1c 8,0 bis 12,0%, falls Vorbehandlung mit < 2 OAD; BMI ≤ 40 kg/m ² A: Metformindosis < 1000 mg/Tag; bekannte schwerwiegende ischämische Herzerkrankung; gestörte Hypoglykämiewahrnehmung oder wiederkehrende schwerwiegende Hypoglykämien; proliferative Retinopathie; unkontrollierter Bluthochdruck; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; Insulintherapie länger als 7 Tage in Folge in den letzten 3 Monaten vor dem Screening
1530	k.A.	OAD für mindestens 4 Monate (Metformin, Insulinsekretagoga, α -Glukosidase-Inhibitor allein oder in Kombination mit ≤ 2 OAD) in höchster tolerierter Dosis oder mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen Dosis	E: T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter ≥ 18 Jahre; HbA1c 7,5 bis 10,0%; BMI ≤ 35 kg/m ² ; Insulinnaivität A: Behandlungsbedürftige Retinopathie / Makulopathie; gestörte Hypoglykämiewahrnehmung oder wiederkehrende schwerwiegende Hypoglykämien; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; Herzerkrankung; laufende und vorherige Behandlung mit Glitazonen; OAD-Kombination mit ≥ 3 OAD innerhalb der letzten 6 Monate; unkontrollierter Bluthochdruck

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
1659	k.A.	<i>Therapie mit 2 Dosen Insulin (eine musste ein Mischinsulin sein) für mindestens 2 Monate</i>	E: T2DM; Alter: ≥ 18 Jahre; HbA1c 7,5 bis 11%; BMI 25 bis 40 kg/m ² A: Behandlung mit jeglichem OAD (außer Metformin) in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss; gestörte Leber-, Nieren- oder Herzfunktion; tägliche Insulindosis ≥ 2 IU/kg; proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss behandlungsbedürftig war; unkontrollierter behandelter oder unbehandelter Bluthochdruck
a: Keine Jahresangabe der Definition berichtet. T2DM: Diabetes mellitus Typ 2. BMI: Body-Mass-Index. OAD: Orale Antidiabetika. SH: Sulfonylharnstoff. ADA: American Diabetes Association. k.A.: keine Angaben. E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.			

Tabelle 13: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Detemir vs. Glargin			
1373	k.A.	<i>OAD für mindestens 4 Monate (Metformin, Insulinsekretagoga, α-Glukosidase-Inhibitor allein oder in Kombination mit ≤ 2 OAD) in höchster tolerierter Dosis oder mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen Dosis</i>	E: T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter ≥ 18 Jahre; HbA1c: 7,5 bis 10,0%; BMI ≤ 40 kg/m ² A: Laufende oder vorherige Behandlung mit Glitazonen; OAD-Kombination mit ≥ 3 OAD innerhalb der letzten 6 Monate; proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die innerhalb der letzten 6 Monate akute Behandlung benötigte oder per Laser behandelt wurde; gestörte Hypoglykämiewahrnehmung oder wiederkehrende schwerwiegende Hypoglykämien; unkontrollierter Bluthochdruck; Herzerkrankung; gestörte Leber- oder Nierenfunktion
1431	<i>klinische Beurteilung</i>	<i>Jegliche OAD-Behandlung oder jegliche Behandlung mit Insulin mit oder ohne OAD seit über 4 Monaten</i>	E: T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter ≥ 18 Jahre ^a ; HbA1c 7 bis 11% ^a ; BMI ≤ 40 kg/m ² ^a A: Proliferative Retinopathie mit akutem Therapiebedarf innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneintritt; wiederkehrende schwere Hypoglykämien oder bekannte gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; kardiale Probleme; unkontrollierter behandelter oder unbehandelter Bluthochdruck
2175	<i>klinische Beurteilung</i>	<i>Jegliche OAD-Behandlung oder jegliche Behandlung mit Insulin mit oder ohne OAD seit mindestens 4 Monaten OAD dabei jeweils in der höchsten tolerierten Dosis oder mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen Dosierung seit mindestens 4 Monaten. Dosierung unverändert seit mindestens 1 Monat (Glitazone seit mindestens 3 Monaten)</i>	E: T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter: ≥ 18 Jahre; HbA1c 7 bis 11%; BMI ≤ 40 kg/m ² A: Proliferative Retinopathie mit akutem Therapiebedarf innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneintritt oder geplanter Therapie; wiederkehrende schwere Hypoglykämien oder bekannte gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; kardiale Erkrankung, definiert durch instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, kongestive Herzinsuffizienz oder unkontrollierten behandelten oder unbehandelten Bluthochdruck

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

a: Gilt nur für Patienten, die zuvor OAD (mit oder ohne Insulin) erhalten hatten.

T2DM: Diabetes mellitus Typ 2. BMI: Body-Mass-Index. OAD: Orale Antidiabetika. SH: Sulfonylharnstoff. k.A.: keine Angaben. E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien.

kursiv: Angaben laut Studienbericht.

Tabelle 14: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		Verzögerungs-insulin	kurzwirksames Insulin	
Glargin vs. NPH-Insulin				
3002	79-141 mg/dl FPG nüchtern	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	vorherige OAD-Behandlung, ggf. Dosisänderung ^b (SH, Metformin, Acarbose) ^c
3006	79-140 mg/dl nüchtern/ präprandial 121-180 mg/dl vor dem Schlafengehen	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. abends und morgens ^d	präprandiales Humaninsulin war möglich ^e	unklar ^f
Subgruppe 1 ^g	wie Gesamtgruppe	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe
Subgruppe 2 ^h	wie Gesamtgruppe	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 2x tgl. morgens und abends	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe
3102	80-140 mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. morgens ⁱ NPH-Insulin 1 x tgl. morgens ⁱ	keines	vorherige OAD-Behandlung in unveränderter Dosierung ^j (SH, α-GH, Biguanide) ^c
4001	≤ 100 mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. morgens Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	Glimepirid 3 mg morgens ^k

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		Verzögerungs-insulin	kurzwirksames Insulin	
4002	≤ 100 mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	vorherige OAD-Behandlung in unveränderter Dosierung ¹ (SH, Metformin, Glitazone) ^c
4012	≤ 120 mg/dl ^m , gemessen morgens <i>vor der Einnahme von Glimepirid</i>	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	Glimepirid 3 mg morgens
4013	≤ 100 mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	Glimepirid 4 mg morgens
6001	72-100 mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	Metformin ⁿ

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Angaben, sofern nicht anders angegeben, als Blutglukosekonzentrationen.
- b: In unveränderter Dosierung, es sei denn, dass schwerwiegende Hypoglykämien auftraten.
- c: Detaillierte Angaben siehe Tabelle 11.
- d: Letzteres dann, wenn NPH-Insulin bereits zur Baseline öfter als einmal täglich verabreicht wurde.
- e: Je nach bisherigem Behandlungsschema Beibehaltung etwaiger präprandialer Humaninsulingaben.
- f: Keine Angaben zu einer möglichen OAD-Begleittherapie in Publikation oder Studienbericht. Eine Einnahme von OAD innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn war in der Publikation und im Studienbericht als Ausschlusskriterium angegeben. Lt. EMEA wurden jedoch auch OAD gegeben.
- g: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004.
- h: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006.
- i: Die Insulindosierung konnte auf „0 IU“ sinken, wenn die Gabe der Studienmedikation als unnötig angesehen wurde, weil eine adäquate Kontrolle der FBG bestand. Weiterhin beim Auftreten oder der Befürchtung des Auftretens von Hypoglykämien, selbst bei Reduzierung der Dosis.
- j: Solange keine schwerwiegenden Hypoglykämien auftraten, wurde die vorherige OAD-Therapie bei gleicher Gabe und Dosierung fortgeführt. Die Veränderung der Dosierung der OAD wurde als Protokollverletzung angesehen.
- k: Die Glimepiriddosis blieb während der gesamten Studiendauer unverändert.
- l: Die bei Studieneinschluss bestehende orale antidiabetische Therapie mit 1 oder 2 OAD-Wirkstoffen (Sulfonylharnstoff, rasch wirkendes Insulinsekretagogum, Pioglitazon oder Rosiglitazon) wurde in unveränderter Dosis beibehalten. Die in Deutschland nicht zugelassene Kombinationstherapie aus Insulin und Rosiglitazon wurde nur bei einem geringen Anteil Patienten eingesetzt (<9,0%).
- m: Dieses Therapieziel wurde gewählt aufgrund von zu wenigen Daten zur Sicherheit bei asiatischen Patienten.
- n: Die Dosierung für Metformin wurde über den ganzen Zeitraum der Studie unverändert beibehalten, eine eventuelle zusätzliche Behandlung mit Sulfonylharnstoffen wurde zu Beginn der Behandlungsphase abgebrochen.

NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. OAD: Orale Antidiabetika. α -GH: α -Glukosidase-Inhibitoren.
SH: Sulfonylharnstoff. tgl.: täglich. FBG: Nüchternblutglukose. FPG: Nüchternplasmaglukose.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 15: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		Verzögerungs-insulin	kurzwirksames Insulin	
Detemir vs. NPH-Insulin				
1336	72-126 mg/dl nüchtern und zwischen 2 und 4 Uhr nachts; ≤ 180 mg/dl 90 Minuten postprandial	Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends	Aspart vor jeder Mahlzeit	keine
1337	≤ 72-126 mg/dl nüchtern	Detemir 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	Metformin ^b
1530	≤ 108 mg/dl nüchtern vor dem Frühstück und vor dem Abendessen	Detemir 2x tgl. morgens und abends NPH-Insulin 2x tgl. morgens und abends	keines	vorherige OAD-Behandlung in unveränderter Dosierung (Metformin, Insulin-sekretagoga, α-Glukosidase-Inhibitoren)
1659	≤ 110 mg/dl Plasmaglukose vor dem Frühstück ≤ 180 mg/dl postprandial für Aspart	Detemir 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	Aspart vor jeder Mahlzeit	keine
a: Angaben, sofern nicht anders angegeben, als Blutglukosekonzentrationen. b: Metformin in der maximal wirksamen oder maximal tolerierten Dosierung.				
NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. OAD: Orale Antidiabetika. tgl.: täglich. kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.				

Tabelle 16: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Therapieziel	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		Verzögerungs-insulin	kurzwirksames Insulin	
Detemir vs. Glargin				
1373	≤ 108 mg/dl FPG nüchtern morgens und abends	Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^a Glargin 1x tgl. abends	keines	Beibehaltung der vorherigen OAD- Behandlung ^b (Metformin, Insulinsekreta- goga, α -Glukosidase- Inhibitoren)
1431	≤ 108 mg/dl FPG nüchtern morgens und abends	Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^c Glargin 1x tgl. abends	Insulin Aspart ^d	Beibehaltung der vorherigen OAD- Behandlung ^c (nur Metformin, Glitazone)
2175	≤ 108 mg/dl FPG nüchtern morgens und abends ohne erhebliche Hypoglykämien	Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^c Glargin 1x tgl. abends	Insulin Aspart ^d	Beibehaltung der vorherigen OAD- Behandlung ^c (nur Metformin, Glitazone)
a: Wechsel zu zweimaliger Gabe, wenn Plasmaglukosewert vor dem Abendessen > 126 mg/dl trotz Plasmaglukose vor dem Frühstück < 126 mg/dl oder wenn eine nächtliche Hypoglykämie das Erreichen einer Plasmaglukose vor dem Frühstück ≤ 108 mg/dl ausschloss. b: Als Mono- oder Kombinationstherapie, in der höchsten tolerierten Dosierung oder mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen Dosierung. c: Wechsel zu zweimaliger Gabe möglich, falls durchschnittliche FPG ≤ 108 mg/dl vor dem Frühstück bei einer durchschnittlichen FPG > 108 mg/dl vor dem Abendessen nach Titration der Abenddosis und Optimierung der Mahlzeiteninsulingabe. d: Vor jeder Mahlzeit. Dosisanpassung, um postprandiale Plasmaglukose von ≤ 162 mg/dl zu erreichen. e: Die Behandlung mit Insulinsekretagoga und α-Glukosidase-Inhibitoren wurde eingestellt. In Zentren in Europa wurde zusätzlich die Behandlung mit Glitazonen eingestellt. OAD: Orale Antidiabetika. FPG: Nüchternplasmaglukose. tgl.: täglich. kursiv: Angaben laut Studienbericht.				

Studienpopulation

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zwischen 110 (6001) und 764 (4002). Insgesamt wurden in diese Studien etwa 4000 Patienten eingeschlossen. Die Studien 1336, 1337 und 1530 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin hatten mit Patientenzahlen zwischen 467 und 506 alle einen ähnlich großen Umfang, während in die Studie 1659 lediglich 277 Patienten eingeschlossen wurden. In den Studien 1336 und 1337 wurden die Patienten den Gruppen im Verhältnis 2:1 (Detemir:NPH-Insulin) zugeteilt. Insgesamt wurden in diese Studien etwa 1700 Patienten eingeschlossen. Die Studien zum Direktvergleich Glargin vs. Detemir schlossen zwischen 323 (1431) und 582 (1373) und insgesamt rund 1300 Patienten ein.

Von den 15 eingeschlossenen Studien waren 13 multinationale Studien. Es wurden 5 Studien vollständig in Europa durchgeführt (2 zum Vergleich Glargin vs. NPH-Insulin und 3 zum Vergleich Detemir vs. NPH-Insulin), 3 weitere wurden zumindest teilweise in Europa durchgeführt (eine zum Vergleich Glargin vs. NPH-Insulin, 2 zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin).

Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich bezüglich der für die Patienten gewählten Ein- und Ausschlusskriterien nicht wesentlich. Lediglich bez. des Mindestalters für einen Einschluss in die Studien gab es größere Unterschiede (20 bis 40 Jahre). Dennoch bewegte sich das mittlere Alter der Patienten zu Studienbeginn in allen Studien homogen zwischen 55 und 62 Jahren. Bezüglich der Verteilung des Geschlechts zu Studienbeginn zeigte sich zwischen den Studien ein heterogenes Bild. Während in 6 Studien die Geschlechtsverteilung relativ ausgeglichen war, wurden in 6 Studien mehr männliche und in 3 Studien mehr weibliche Patienten eingeschlossen. Auffällig ist die unterschiedliche Verteilung des Geschlechts in den verschiedenen Behandlungsgruppen von 3 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (1336, 1337 und 1530) und einer Vergleichsstudie Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (2175). Hier herrschte jeweils in der Detemir-Gruppe ein relativ ausgeglichenes Verhältnis zwischen Männern und Frauen, während in der jeweiligen NPH-Insulin-Gruppe deutlich weniger Männer als Frauen waren. In der Studie 1431 zeigte sich ein umgekehrtes Bild: Hier waren die Geschlechter in der Glargin-Gruppe relativ ausgeglichen, während in der Detemir-Gruppe mehr Männer als Frauen eingeschlossen wurden. Ebenso zeigte sich in einer Subgruppenanalyse (zu Studie 3006) bez. der Verteilung des Geschlechts zu Studienbeginn ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der HbA1c-Wert lag in den Studien zu Studienbeginn homogen zwischen 8,4% und 9,6%. Eine Ausnahme bildet Studie 1336 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; hier lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn bei 7,9% (Insulin Detemir) bzw. 7,8% (NPH-Insulin). Der BMI lag in den meisten Studien bei ca. 30 kg/m². In 3 der eingeschlossenen Studien war der BMI zu Studienbeginn geringer (ca. 26 kg/m²). Es handelte sich hierbei um Studien, die in Asien (3102, 4012) bzw. in Süd- und Mittelamerika (4013) durchgeführt wurden. Die bisherige Diabetesdauer bewegte sich bei den Patienten zu Studieneintritt im Mittel zwischen

8 und 16 Jahren und war zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen der einzelnen Studien gleichmäßig verteilt. Weiterhin wurden in 9 Studien Patienten eingeschlossen, die ausschließlich mit OAD vorbehandelt waren, während in 4 weiteren Studien eine bereits bestehende Behandlung mit NPH-Insulin fortgeführt wurde bzw. auf Insulin Glargin oder Insulin Detemir umgestellt wurde. In 2 Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (1431 und 2175) waren die eingeschlossenen Patienten entweder nur mit OAD, nur mit Insulin oder mit beidem vorbehandelt.

Aus allen Studien außer der Studie 4002 waren Patienten mit einer (behandlungsbedürftigen) Retinopathie ausgeschlossen. Darüber hinaus waren aus allen Studien mit Insulin Detemir Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien in der Vorgeschichte (außer Studie 1659) sowie Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ausgeschlossen.

Innerhalb der jeweiligen Studien zeigten sich außer bei der bereits oben beschriebenen Geschlechtsverteilung bei den anderen Merkmalen zu Studienbeginn keine weiteren auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Der Anteil der Studienabbrecher war zwischen den Studien sehr unterschiedlich und reichte von ca. 2% bis ca. 21%, wobei in den Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin auffällig mehr Patienten die Studie abbrachen als in den anderen Studien. Auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Studienabbrecher zeigten sich in den Studien 4001 und 4013 zu Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und den Studien 1373 und 2175 zu Insulin Detemir vs. Insulin Glargin. In Studie 4013 brachen mehr als doppelt so viele Patienten in der Glargin-Gruppe als in der NPH-Insulin-Gruppe die Studie ab. In Studie 4001 zeigte sich ein umgekehrtes Bild, in der unter NPH-Insulin mehr Patienten die Studie vorzeitig beendeten als in den beiden anderen Behandlungssarmen. In den Studien 1373 und 2175 brachen deutlich mehr Patienten in der Detemir-Gruppe die Studie ab als in der Glargin-Gruppe.

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c (%) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	Anzahl der Studienabbrecher
Glargin vs. NPH-Insulin								
3002								
Glargin	289 ^c	60 (9)	47	53	10 (6)	9,0 (1,2)	29 (4)	21 (7,2%)
NPH-Insulin	281 ^c	59 (9)	46	54	11 (6)	8,9 (1,1)	29 (4)	33 (11,6%)
3006								
Glargin	259 ^c	60 (10)	42	58	13 (8)	8,6 (1,2) ^d	31 (5)	29 (11,2%)
NPH-Insulin	259 ^c	59 (10)	38	62	14 (9)	8,5 (1,2) ^d	30 (5)	23 (8,8%)
Subgruppe 1 ^c								
Glargin [1x]	52	57 (9)	52	48	12 (10)	8,4 (1,2) ^f	30 (4)	5 (9,6%)
NPH-Insulin [1x]	48	59 (10)	33	67	13 (9)	8,4 (1,0) ^f	30 (6)	2 (4,2%)
Subgruppe 2 ^g								
Glargin [1x]	207 ^c	60 (10)	40	60	14 (8)	8,6 (1,2)	31 (5)	24 (11,5%) ^h
NPH-Insulin [2x]	211 ^c	59 (10)	39	61	14 (9)	8,6 (1,3)	31 (5)	21 (9,9%) ^h
3102								
Glargin	141 ⁱ	55 (9)	38	62	12 (7)	9,1 (1,1)	24 (3)	17 (10,2%)
NPH-Insulin	134 ⁱ	57 (8)	38	62	12 (6)	9,1 (1,0)	23 (3)	19 (11,3%)

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c (%) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	Anzahl der Studienabbrecher
4001								
Glargin morgens	236 ^j	61 (9)	48	52	11 (7)	9,1 (1,0)	29 (5)	11 (4,6%)
Glargin abends	227 ^j	60 (10)	42	58	10 (7)	9,1 (1,0)	29 (4)	17 (7,5%)
NPH-Insulin	232 ^j	62 (9)	48	52	10 (6)	9,1 (1,1)	29 (4)	27 (11,6%)
4002								
Glargin	367 ^c	55 (10)	45	55	8 (6)	8,6 (0,9)	33 (5)	38 (10,2%)
NPH-Insulin	389 ^c	56 (9)	44	56	9 (6)	8,6 (0,9)	32 (5)	35 (8,9%)
4012								
Glargin	220 ^c	56 (8)	61	31	9 (6)	9,0 (0,9)	25 (3)	13 (5,8%)
NPH-Insulin	223 ^c	57 (8)	56	44	9 (5)	9,1 (0,9)	25 (3)	10 (4,5%)
4013								
Glargin	231 ^c	56 (10)	57	43	10 (6)	9,1 (1,0)	27 (4)	13 (5,6%) ^k
NPH-Insulin	250 ^c	57 (10)	62	38	11 (6)	9,2 (0,9)	27 (4)	6 (2,4%) ^k
6001								
Glargin	61 ^c	56 (9)	38	62	9 (1) ^l	9,5 (0,1) ^l	31 (5)	1 (1,6%) ^m
NPH-Insulin	49 ^c	57 (9)	35	65	9 (1) ^l	9,6 (0,1) ^l	32 (5)	1 (2,0%) ^m

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.
- b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.
- c: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten.
- d: Laut Studienbericht beruhen diese Angaben nur auf 246 [G] bzw. 255 [NPH] Patienten.
- e: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004.
- f: Aufgrund fehlender Daten war die Anzahl ausgewerteter Patienten geringer als die Anzahl randomisierter Patienten: 50 (Glargin) vs. 48 (NPH-Insulin).
- g: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006.
- h: Eigene Berechnung aus den Angaben zu Studienabbruchern der Gesamtgruppe und der in Fonseca 2004 berichteten disjunkten Subgruppe der Studie 3006.
- i: Angaben für die Per-Protokoll-Population.
- j: Angaben für die exponierten Patienten, für die mindestens ein HbA1c-Wert nach Baseline vorlag.
- k: Darüber hinaus wurden 47 Patienten randomisiert, erhielten aber keine Studienmedikation. Angaben zur Gruppenzugehörigkeit dieser Patienten fanden sich nicht.
- l: Standardfehler.
- m: Laut Angaben in der Publikation. Es wurden jedoch 9 weitere Patienten randomisiert. Diese schieden aber aus, bevor sie die Studienmedikation erhalten hatten. Deshalb brachen insgesamt 11 randomisierte Patienten die Studie ab, wobei sich keine Informationen über die Aufteilung auf die Behandlungsgruppen fanden.
- w: weiblich. m: männlich. BMI: Body-Mass-Index.
- kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c (%) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	Anzahl der Studienabbrecher
Detemir vs. NPH-Insulin								
1336								
Detemir	341 ^{c,d}	61 (9)	52	48	13 (7)	7,9 (1,3)	30 (5)	26 (7,6%)
NPH-Insulin	164 ^{c,d}	60 (8)	43	57	14 (8)	7,8 (1,3)	31 (6)	9 (5,5%)
1337								
Detemir	309 ^{c,d}	56 (10)	49	51	9 (6)	9,5 (1,2)	32 (6)	43 (13,9%)
NPH-Insulin	158 ^{c,d}	56 (11)	41	59	10 (8)	9,4 (1,1)	31 (5)	18 (11,4%)
1530								
Detemir	237 ^c	61 (9)	51	49	10 (7)	8,6 (0,8)	29 (4)	10 (4,2%)
NPH-Insulin	238 ^c	60 (9)	43	57	10 (6)	8,5 (0,8)	29 (4)	14 (5,9%)
1659								
Detemir	125 ^c	62 (9)	62	38	16 (9)	8,9 (0,9)	32 (4)	7 (5,6%)
NPH-Insulin	146 ^c	62 (8)	57	43	16 (7)	8,8 (1,0)	32 (4)	12 (7,9%)
a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben. b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern. c: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten. d: 2:1-Randomisierung. w: weiblich. m: männlich. BMI: Body-Mass-Index. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.								

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c (%) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	Anzahl der Studienabbrecher
Detemir vs. Glargin								
1373								
Detemir	291	58 (10)	43	57	9 (6)	8,6 (0,8)	31 (5)	60 (20,6%)
Glargin	291	59 (10)	41	59	9 (6)	8,6 (0,8)	31 (5)	39 (13,4%)
1431								
Detemir	214 ^c	59 (11)	39	61	14 (8)	8,6 (1,0)	32 (5)	43 (19,9%)
Glargin	105 ^c	58 (11)	48	52	13 (8)	8,8 (1,1)	32 (5)	23 (21,5%)
2175								
Detemir	254 ^c	56 (10)	48	52	13 (7)	8,4 (1,0)	33 (5)	46 (18,0%)
Glargin	131 ^c	56 (11)	40	60	12 (7)	8,4 (1,0)	33 (4)	18 (13,7%)
a: Anzahl der randomisierten Patienten. b: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern. c: 2:1-Randomisierung. Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten. w: weiblich. m: männlich. BMI: Body-Mass-Index. <i>kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht.								

5.2.2 Inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien

Im Folgenden wird textlich und mittels grafischer Übersicht dargestellt, ob und inwieweit die Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Detemir vs. Insulin Glargin jeweils aus inhaltlicher Sicht vergleichbar sind und für welche Studien es daher sinnvoll ist, sie in einer gemeinsamen Analyse für verschiedene Zielkriterien zusammenzufassen. Da der Fokus bez. der inhaltlichen Vergleichbarkeit auf die Art der Blutzucker senkenden Behandlung gelegt wird, gilt dies insbesondere für Parameter der Blutzuckersenkung, also den HbA1c-Wert und Hypoglykämien. Andere Zielkriterien sind von dem in den Studien angewandten Therapieschema weniger abhängig, sodass es bei diesen durchaus sinnvoll sein kann, alle Studien zu einer Fragestellung zusammenzufassen. Dies wird in den entsprechenden Abschnitten erläutert, sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

5.2.2.1 Therapievergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Eine grafische Übersicht zur inhaltlichen Vergleichbarkeit der Studien mit Insulin Glargin findet sich in Tabelle 20.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

In Bezug auf die während der Studie gegebene Blutzucker senkende Therapie und den Zeitpunkt der Gabe des jeweiligen Basalinsulins sind die Studien 3002, 4002, 4012, 4013, 6001 und Studie 4001 (hieraus der Vergleich Glargin abends vs. NPH-Insulin abends) vergleichbar (Schema I in Tabelle 20). Bei diesen Studien wurden Glargin und NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends und in allen Fällen in Kombination mit oralen Antidiabetika gegeben. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich bei den OAD um einen Sulfonylharnstoff. In einer Studie (6001) wurde ausschließlich Metformin gegeben. Bei zusätzlicher Betrachtung der Behandlungsdauer unterscheiden sich die Studien 3002 (12 Monate) und 6001 (9 Monate) von den übrigen 4 Studien (jeweils 6 Monate). Bei den zusammenfassenden Auswertungen, ggf. mittels Meta-Analyse, wurde im Sinne einer Sensitivitätsanalyse jeweils geprüft, ob die Beobachtungszeit einen Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

In der Studie 3102 wurden Insulin Glargin und NPH-Insulin jeweils morgens gegeben (Schema II in Tabelle 20). Da die Tageszeit der Behandlung mit Basalinsulin einen wichtigen Einfluss auf die relevanten Zielkriterien, vor allem auf die Häufigkeit von nächtlichen hypoglykämischen Ereignissen, haben kann, lassen sich die Studie 3102 sowie der Vergleich Glargin morgens vs. NPH-Insulin abends der Studie 4001 (Schema III in Tabelle 20) nicht mit den oben genannten Studien zur Fragestellung Glargin vs. NPH-Insulin zusammenfassen. Eine Zusammenfassung dieser beiden Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Zeitpunkts der Gabe des NPH-Insulins (morgens bzw. abends) ebenfalls nicht sinnvoll.

Therapieschema „Kurzwirksames Insulin mahlzeitenbezogen plus Basalinsulingabe“

Studie 3006 ist die einzige Studie, in der Normalinsulin als zusätzliche Blutzucker senkende Therapie eingesetzt wurde, und muss aus diesem Grund ebenfalls separat betrachtet werden (Schema IV in Tabelle 20).

Umgang mit Studie 4001 im Falle einer Therapieschema übergreifenden Auswertung

Bei einzelnen Endpunkten ist es möglich und inhaltlich sinnvoll, alle Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin in einer Meta-Analyse zusammenzufassen. Ist dies der Fall, dann wird für die dreiarmlige Studie 4001 der Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends in die jeweilige Meta-Analyse eingeschlossen, da der Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends als nachrangig angesehen wird (siehe dazu auch das Kapitel „Diskussion“).

Tabelle 20: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Therapie- schema	Studie	Beobachtungs- dauer (in Monaten)	Insulin Glargin				NPH-Insulin			
			Zeitpunkt der Behandlung		Zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung		Zeitpunkt der Behandlung		Zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung	
			morgens	abends	OAD	Normal- insulin	morgens	abends	OAD	Normal- insulin
I	4001(A) ^a	6	☐	☒	☒ b	☐	☐	☒	☒ b	☐
	4002	6	☐	☒	☒ c	☐	☐	☒	☒ c	☐
	4012	6	☐	☒	☒ b	☐	☐	☒	☒ b	☐
	4013	6	☐	☒	☒ b	☐	☐	☒	☒ b	☐
	6001	9	☐	☒	☒ d	☐	☐	☒	☒ d	☐
	3002	12	☐	☒	☒ c	☐	☐	☒	☒ c	☐
II	3006	6	☐	☒	? ^e	☒	☒ f	☒	? ^f	☒
III	3102	6	☒	☐	☒ c	☐	☒	☐	☒ c	☐
IV	4001(M) ^a	6	☒	☐	☒ b	☐	☐	☒	☒ b	☐

(Fortsetzung)

Tabelle 20 (Fortsetzung): Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Studie 4001 hatte 3 Behandlungsarme. Es wurden jeweils die Behandlungsarme Glargin morgens [4001(M)] und Glargin abends [4001(A)] mit NPH-Insulin abends verglichen.
- b: Sulfonylharnstoff.
- c: Kombination aus mehreren OAD, zum großen Teil Sulfonylharnstoffe.
- d: Metformin.
- e: Keine Angaben zu einer möglichen OAD-Begleittherapie in Publikation oder Studienbericht. Eine Einnahme von OAD innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn war in der Publikation und im Studienbericht als Ausschlusskriterium angegeben. Laut EMEA wurden jedoch auch OAD gegeben.
- f: NPH-Insulin wurde zweimal täglich gegeben, wenn NPH-Insulin bereits vor Studieneintritt mehrmals täglich gegeben worden war. Dies war bei > 80% der Patienten der Fall.

☒ : trifft zu. ☐ : trifft nicht zu. ☐ : trifft für einen Teil der Studienpopulation zu.

OAD: Orale Antidiabetika. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. ?: unklar.

5.2.2.2 Therapievergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Eine grafische Übersicht zur inhaltlichen Vergleichbarkeit der Studien mit Insulin Detemir findet sich in Tabelle 21. Die Benennung der Therapieschemata orientiert sich an der in Abschnitt 5.2.2.1 dargestellten Benennung.

Bereits auf den ersten Blick zeigen diese 4 Studien ein heterogenes Bild, was eine zusammenfassende Auswertung der Studien zu dieser Fragestellung ausschließt.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

Dieses Therapieschema wurde nur in Studie 1337 angewandt, sodass diese Studie separat betrachtet werden muss (Schema I in Tabelle 21).

Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

Dieses Therapieschema wurde jeweils mit Insulin Aspart als mahlzeitenbezogenem Insulin in den Studien 1336 und 1659 angewandt. Eine Zusammenfassung dieser Studien ist dennoch nicht sinnvoll, da sich diese beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit der Basalinsulingabe unterscheiden. Während in beiden Studien initial Insulin Detemir und NPH-Insulin einmal täglich abends gegeben wurden, war nur in Studie 1336 bei unzureichender Blutzuckereinstellung ein Wechsel zu einer zweimal täglichen Gabe möglich (Schema IIa in Tabelle 21). In Studie 1659 wurde die einmal täglich abendliche Gabe von Basalinsulin während der ganzen Studie beibehalten (Schema IIb in Tabelle 21).

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer mehrmals täglichen Basalinsulingabe“

Die einzige Studie, in der Insulin Detemir und NPH-Insulin jeweils zweimal täglich morgens und abends und in Kombination mit OAD gegeben wurden, war Studie 1530, die daher ebenfalls separat betrachtet werden muss (Schema V in Tabelle 21).

Tabelle 21: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Therapie- schema	Studie	Beobachtungs- dauer (in Monaten)	Insulin Detemir				NPH-Insulin			
			Zeitpunkt der Behandlung		Zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung		Zeitpunkt der Behandlung		Zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung	
			morgens	abends	OAD	Aspart	morgens	abends	OAD	Aspart
I	1337	6	☐	☒	☒ a	☐	☐	☒	☒ b	☐
IIa	1336	6	☒ b	☒	☐	☒	☒ b	☒	☐	☒
IIb	1659	6	☐	☒	☐	☒	☐	☒	☐	☒
V	1530	6	☒	☒	☒ c	☐	☒	☒	☒ c	☐
a: Metformin in der maximal wirksamen oder maximal tolerierten Dosierung. b: Insulin Detemir oder NPH-Insulin wurde zweimal täglich gegeben, wenn bereits vor Studieneintritt zweimal täglich Basalinsulin gegeben worden war. Ansonsten wurde Detemir oder NPH-Insulin während der Behandlungsphase jeweils einmal täglich verabreicht. Bei nicht ausreichender Glukosekontrolle war eine Umstellung auf eine zweimalige Gabe möglich. c: Die bei Studieneinschluss bestehende orale antidiabetische Therapie (Metformin, Insulinsekretagoga, α-Glukosidase-Inhibitoren) wurde in unveränderter Dosierung über den ganzen Studienverlauf beibehalten. ☒: trifft zu. ☐: trifft nicht zu. ☒: trifft für einen Teil der Studienpopulation zu. OAD: Orale Antidiabetika. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn.										

5.2.2.3 Therapievergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Eine grafische Übersicht zur inhaltlichen Vergleichbarkeit der direkten Vergleichsstudien von Insulin Detemir und Insulin Glargin findet sich in Tabelle 22. Die Benennung der Therapieschemata orientiert sich an der in Abschnitt 5.2.2.1 dargestellten Benennung.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin“

Nur in Studie 1737 wurden Insulin Detemir und Insulin Glargin im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie (Kombination aus Basalinsulin und OAD) verabreicht (Schema I in Tabelle 22), sodass diese Studie separat betrachtet werden muss.

Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

Dieses Therapieschema wurde in den Studien 1431 und 2175 angewandt. Als mahlzeitenbezogenes Insulin wurde jeweils Insulin Aspart eingesetzt (Schema II in Tabelle 22). Darüber hinaus wurde in beiden Studien eine ggf. zuvor bestehende Therapie mit Metformin oder Glitazonen fortgeführt. Die beiden Studien unterscheiden sich jedoch bez. ihrer Behandlungsdauer, die bei Studie 1431 mit 12 Monaten doppelt so lang war wie bei Studie 2175.

Tabelle 22: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Therapie- schema	Studie	Beobachtungs- dauer (in Monaten)	Insulin Detemir				Insulin Glargin			
			Zeitpunkt der Behandlung		Zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung		Zeitpunkt der Behandlung		Zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung	
			morgens	abends	OAD	Aspart	morgens	abends	OAD	Aspart
I	1373	12	 a		 b				 b	
II	2175	6	 c		 d				 d	
	1431	12	 c		 d				 d	

a: Initial wurde Insulin Detemir einmal täglich abends gegeben. Eine Umstellung auf eine zweimalige Gabe erfolgte nach Entscheidung des Prüfarztes.

b: Beibehaltung der vorherigen OAD-Behandlung (Metformin, Insulinsekretagoga, α -Glukosidase-Inhibitoren) als Mono- oder Kombinationstherapie, in der höchsten tolerierten Dosierung oder mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen Dosierung.

c: Initial wurde Insulin Detemir einmal täglich abends gegeben. Eine Umstellung auf eine zweimalige Gabe erfolgte bei unzureichender Blutzuckerkontrolle.

d: Abbruch der Behandlung mit Insulinsekretagoga und α -Glukosidase-Inhibitoren. Sonstige vorherige OAD-Behandlung konnte fortgeführt werden (Metformin, Glitazone).

 : trifft zu.  : trifft nicht zu.  : trifft für einen Teil der Studienpopulation zu.

OAD: Orale Antidiabetika.

5.2.3 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität geben Tabelle 23 bis Tabelle 25. Der größte Teil der Studien (13 von 15) hatte leichte Qualitätsmängel, 2 hatten grobe Qualitätsmängel. Sofern sich darüber hinaus bei einzelnen relevanten Endpunkten Aspekte ergaben, die auf die Ergebnissicherheit einen relevanten Einfluss haben, werden diese im jeweiligen Abschnitt dargestellt und hinsichtlich ihrer Konsequenz für die Validität des Ergebnisses dargestellt.

In den Publikationen zu den eingeschlossenen Studien fanden sich lediglich für 2 Studien Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung (concealment of allocation) (Riddle 2003, Massi 2003). Für die Studie 3006 fanden sich zusätzliche Informationen in einem Zulassungsdokument der EMEA. Für alle weiteren Studien musste auf die Informationen aus den Studienberichten zurückgegriffen werden. Für die Studie 3102 blieb die Zuteilungsverdeckung dennoch unklar, da sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Kawamori 2003 Angaben zu diesem Punkt fanden. Eine unklare oder nicht adäquate Zuteilungsverdeckung stellt insbesondere in einem offenen Studiendesign einen schweren Qualitätsmangel der Studie bzw. Publikation dar. In fast allen Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin fand eine zentrale Randomisierung statt, sodass für diese Studien von einer adäquaten Zuteilungsverdeckung ausgegangen werden kann. Lediglich für die Studie 4012 blieb unklar, ob es sich ebenfalls um eine zentrale Telefonrandomisierung handelte. Im Studienbericht wurde lediglich beschrieben, dass der Behandelnde über die Behandlungsgruppe des nächsten Patienten nach Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien informiert wurde. Auch dieses Verfahren wurde als adäquat bewertet. In 6 der 7 Studien zu Insulin Detemir (Studien 1336, 1337, 1530, 1373, 1431 und 2175) wurde ein Interactive Voice Response System (IVRS) verwendet, das ein System zur zentralen Telefonrandomisierung darstellt und als adäquat in Bezug auf die Zuteilungsverdeckung bewertet wurde. In Studie 1659 wurde die Zuteilungsverdeckung mittels "sealed codes" gewährleistet, sodass diese auch hier als adäquat beurteilt wurde.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Patienten oder Behandelnde verblindet. Als Grund für diese Nichtverblindung wird das unterschiedliche Aussehen von NPH-Insulin im Vergleich zu beiden Insulinanaloga angegeben. Während beide Insulinanaloga in klarer Lösung vorliegen, ist die Zubereitung von NPH-Insulin trübe. Dadurch wird es unwahrscheinlich, eine für den Patienten und Behandelnden verblindete Studie durchführen zu können, ohne eine Double-Dummy-Technik einzusetzen. Aufgrund dessen führte die fehlende Verblindung der Studien zum Vergleich Insulinanalogon vs. NPH-Insulin, bezogen auf die Gesamtstudien, nicht zur Abstufung der Qualitätsbewertung. Im Gegensatz dazu wurden in den Studien 1373, 1431 und 2175 die beiden klaren Zubereitungen Insulin Detemir und Insulin Glargin direkt miteinander verglichen. Bei diesem Vergleich wäre es zwar prinzipiell möglich gewesen, Patienten und Behandelnde zu verblinden, jedoch war dies aufgrund des in dieser Studie angewandten Therapiekonzepts für Insulin Detemir (zweimal

tägliche Gabe) nur erschwert möglich. Aus diesem Grund führte die fehlende Verblindung von Patienten und Behandelnden auch in diesen Studien nicht zur Abstufung der Qualitätsbewertung. Bezogen auf die einzelnen relevanten Endpunkte kann die fehlende Verblindung von Patienten und Behandelnden jedoch trotz allem relevante Auswirkungen auf die Ergebnissicherheit haben. Diese werden in den entsprechenden Abschnitten dargestellt. Ob und inwieweit die Erhebung und Auswertung der Zielkriterien verblindet erfolgten, blieb in den meisten Fällen unklar. Während bei den meisten Studien aufgrund der Bestimmung des HbA1c-Wertes in einem zentralen Labor für diesen Endpunkt von einer Verblindung ausgegangen werden kann, blieb dieser Umstand für die Studien 3102, 4012 und 6001 unklar. Bezüglich der Verblindung der Erhebung der anderen Endpunkte, was insbesondere für die Erhebung der Hypoglykämien wünschenswert gewesen wäre, fehlen sowohl in den Publikationen als auch in den Studienberichten jegliche Angaben. Für Studie 4001 und 4013 wurde angegeben, dass vor der statistischen Analyse eine nachträgliche, verblindete Bewertung der symptomatischen Hypoglykämien stattfand. Die Auswirkungen dieser Maßnahme auf die Ergebnissicherheit sind aber als gering anzusehen (siehe auch Abschnitt 5.3.4.6). Die fehlenden oder unklaren Bemühungen, Entscheidungen über Dosistitrationen und / oder die Endpunkterhebungen zu verblinden, stellen gerade aufgrund des Umstandes der praktisch zumindest schwierigen Durchführbarkeit der Verblindung von Patienten und Behandelnden einen erheblichen endpunktbezogenen Qualitätsmangel dar.

Die Fallzahlplanung war für alle Studien bis auf die Studien 1337, 1530 und 1373 adäquat beschrieben. Für die Studien 3006, 4012 und 1336 beruht diese Bewertung auf den Informationen aus dem Studienbericht. Für die Studie 1337 blieb die primäre Hypothese unklar, sodass die Fallzahlplanung letztlich nicht abschließend als adäquat bewertet werden konnte. Für die Studien 1530 und 1373 bezog sich die Fallzahlplanung wahrscheinlich jeweils auf den Fall einer Äquivalenzstudie mit unterem und oberem Äquivalenzbereich.

Die Zahl der Studienabbrecher wurde für alle Studien genannt. Die Angabe der Gründe für Studienabbrecher werden nur für die Studien 4013, 1336, 1373 und 1431 vollständig transparent berichtet. Für die Studie 1530 war zumindest die Art der Gründe für einen Studienabbruch genannt, allerdings ohne Darstellung, wie sich diese Gründe auf die beiden Gruppen verteilten. In den übrigen Studien / Publikationen wurden die Gründe nur unvollständig dargestellt. Sowohl die Angabe „andere Gründe“ als auch „Ermessen des Behandelnden“ wurde dabei nicht als adäquate Angabe angesehen. In keiner Studie handelte es sich dabei jedoch um eine relevante Anzahl von Patienten: der Anteil reichte von 0,8% bis 2,9%, in Studie 2175 betraf es 6,5% der Patienten. Somit ist die Auswirkung auf die Ergebnissicherheit der jeweiligen Studie wahrscheinlich gering.

In allen Studien war die gewählte ITT-Population die derjenigen randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten hatten. Diese Wahl stellt zwar eine international anerkannte Möglichkeit zur Auswertung nach dem ITT-Prinzip dar [60], ist aufgrund des offenen Studiendesigns allerdings dennoch als kritisch zu sehen, da für die

Patienten die Möglichkeit bestand, die Studie abubrechen, nachdem ihre Behandlungsgruppe bekannt geworden war [61]. Patienten, auf die das zutraf, wurden dann nicht in die Auswertung übernommen. Die Auswirkung auf das Gesamtergebnis ist teilweise unklar, da der Anteil der Patienten, die zwar randomisiert wurden, aber nicht die Studienmedikation erhalten hatten und damit nicht in die ITT-Population aufgenommen wurden, in den Studien bis zu 8,9% (Studie 4013) betrug. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden in den meisten Studien nach dem Prinzip „last observation carried forward“ ersetzt (Studie 3006, 4001, 4002, 4013, 1336, 1337, 1530, 1373, 1431 und 2175). Zum Teil wurden Werte jedoch nur für Patienten ersetzt, für die bereits ein Messwert nach einem bestimmten Zeitpunkt der Behandlungsphase vorlag (in Studie 3006 nach 8 Wochen, in den Studien 1530, 1373 und 1431 nach 12 Wochen und in Studie 1336 nach 20 Wochen). Eine Begründung für diese spezielle Ersetzungsstrategie wurde nicht angegeben, wobei auch dieses Vorgehen kritisch zu beurteilen ist, da hier keinerlei Informationen über Patienten vorliegen, bei denen es vor Erreichen des jeweiligen Zeitpunktes zu einem Studienabbruch kam. Diese Strategie kann offenbar auch nicht durch die Studienhypothese bedingt sein, denn während die Studie 3006 eine Überlegenheitsstudie ist, sollte in den Studien 1336, 1530, 1431 und 1373 jeweils die Nichtunterlegenheit gezeigt werden. Für die Studien 3002, 4012 und 6001 fanden sich keine Angaben zu einer Ersetzungsstrategie für fehlende Werte. Aber auch in Studien, die mit LOCF vom Beginn der Studie an fehlende Werte ersetzt hatten, fielen Patienten aus der Auswertung des primären Endpunktes heraus, wobei sich keine Informationen zu den jeweiligen Gründen fanden. Die Auswirkung dieses Aspekts auf das Gesamtergebnis ist jeweils unklar. ITT-Strategien führen in der Regel zu einer Verringerung von Effekten, was bei Überlegenheitsstudien im Sinne eines konservativen Vorgehens gerade angestrebt wird. Bei Nichtunterlegenheitsstudien wäre es jedoch wünschenswert, Strategien zu wählen, die in diesem Sinne die Gruppenunterschiede eher vergrößern [61;62]. Weder in den Publikationen noch in den Studienberichten zu den Nichtunterlegenheitsstudien fanden sich Hinweise auf eine dem speziellen Problem angepasste Strategie. Auch die für einige Studien postulierte Robustheit hinsichtlich Studienabbrecher mit dem Hinweis, dass die Ergebnisse für die Per-Protokoll-Population denen für die ITT-Population entsprechen, ist zu hinterfragen, weil die Auswertung für beide Populationen die Resultate möglicherweise antikonservativ verzerrt [63]. Aus diesen Gründen wurden für den vorliegenden Bericht die in Abschnitt 4.3 beschriebenen formalen Kriterien für die Bewertung einer adäquaten ITT-Analyse angewandt. Für die Studie 4013 zeigte sich eine Rate nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung von 10,2%, der somit als nicht mehr irrelevant angesehen wird. In der Publikation Kawamori 2003 und im Studienbericht zur Studie 3102 war für den primären Endpunkt nur die Auswertung für die Per-Protokoll-Population (82% der Patienten) angegeben, sodass auch hier das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt eingestuft wurde.

Relevante Inkonsistenzen in den Publikationen bzw. Studienberichten, die das Ergebnis eines jeweiligen Endpunktes qualitativ oder quantitativ in hohem Maße ändern würden, fanden sich nicht.

Zusammenfassende Beurteilung der Studien- und Publikationsqualität

Insgesamt 13 der 15 eingeschlossenen Studien wurden als mit „leichten Mängeln“ behaftet angesehen und sind daher als weitgehend ergebnissicher anzusehen. Davon unbenommen ist, dass je nach Endpunkt die Ergebnisse durch das durchweg offene Studiendesign einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen können. Dies wird in den entsprechenden Abschnitten diskutiert.

Die Beurteilung „leichte Mängel“ ist bei all diesen Studien darauf zurückzuführen, dass trotz der fehlenden Verblindung von Patienten und Behandelnden aus Gründen der praktischen Durchführbarkeit keine Anstrengungen ersichtlich waren, diesen auf äußeren Umständen beruhenden Mangel mithilfe anderer Verblindungsstrategien, z.B. mittels Verblindung von nicht im Labor ermittelten Endpunkten oder Verblindung der Titrationsentscheidungen, zu beheben. Auch die in den Studien 4001 und 4013 durchgeführte, nachträgliche verblindete Endpunktbewertung der symptomatischen Hypoglykämien kann diesen Mangel nicht kompensieren (siehe Abschnitt 5.3.4.6). Bei den Studien 4012 und 6001 ist zusätzlich die Verblindung der Erhebung des HbA1c unklar.

Die beiden Studien 3102 und 4013 (jeweils zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin) wurden als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet, sodass die Sicherheit der Ergebnisse dieser Studien in hohem Maße infrage gestellt werden muss.

Auf diese beiden Studien treffen die für die anderen Studien getroffenen Aussagen bez. der fehlenden Verblindung gleichermaßen zu. Für die Studie 3102 ergeben sich vor allem durch die fehlenden Angaben zur Zuteilungsverdeckung, aber auch wegen der fehlenden Anwendung des ITT-Prinzips weitere schwerwiegende Mängel. In der Studie 4013 beruht die Beurteilung als mit „groben Mängeln“ behaftet zusätzlich auf dem hohen Anteil an Patienten, der zwar randomisiert, aber nicht in die Auswertung des primären Endpunkts einbezogen wurde.

Tabelle 23: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste / Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Glargin vs. NPH-Insulin									
3002	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel ^a
3006	adäquat / adäquat ^b	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	<i>adäquat</i>	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel ^a
Subgruppe 1 ^c	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	ja / diskrepant ^d	wie Gesamtgruppe	nein	wie Gesamtgruppe
Subgruppe 2 ^e	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	wie Gesamtgruppe	ja / nicht vollständig	wie Gesamtgruppe	nein	wie Gesamtgruppe
3102	<i>adäquat / unklar</i>	nein	nein	unklar ^f	adäquat	ja / nicht vollständig	nein ^g	nein	grobe Mängel ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste / Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
4001	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar ⁱ	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel ^a
4002	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel ^a
4012	adäquat / adäquat	nein	nein	unklar ^f	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel ^a
4013	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. HbA1c-Wert-Messung ja; sonst unklar ⁱ	adäquat	ja / ja	nein ^j	nein	grobe Mängel ^k
6001	adäquat / adäquat	nein	nein	unklar ^f	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Bezogen auf die Studie insgesamt. Darüber hinaus können spezielle Aspekte vorliegen, die zu einer niedrigen Ergebnissicherheit hinsichtlich der einzelnen Endpunkte führen. Diese sind in den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.
- b: Bewertung beruht auf Angaben aus Zulassungsdokument der EMEA [19].
- c: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004.
- d: In der NPH-Gruppe wurden für 3 Patienten Abbruchgründe genannt, obwohl lt. Text nur 2 Patienten die Studie abgebrochen haben.
- e: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006.
- f: Keine Erwähnung eines zentralen Labors.
- g: Angaben nur für die Per-Protokoll-Population. Die Nichtberücksichtigungsrate beträgt 17,9%.
- h: Die Bewertung „grobe Mängel“ beruht vor allem auf der unklaren Zuteilungsverdeckung bei offenem Studiendesign und fehlenden Daten zur ITT-Population.
- i: Laut Studienbericht fand in diesen Studien ein verblindetes, nachträgliches Review der Symptome der symptomatischen Hypoglykämien statt.
- j: Nichtberücksichtigungsrate 10,2%.
- k: Die Bewertung „grobe Mängel“ beruht vor allem auf der hohen Nichtberücksichtigung von Patienten (> 10%).

ITT: Intention-to-Treat.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 24: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste / Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Detemir vs. NPH-Insulin									
1336	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	adäquat	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel ^a
1337	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	unklar ^b	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel ^a
1530	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	unklar ^c	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste / Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandeler	Endpunkterhebung					
1659	<i>adäquat/ adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bez. HbA1c ja (zentrales Labor); sonst nein</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja / nicht vollständig</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel ^a
a: Bezogen auf die Studie insgesamt. Darüber hinaus können spezielle Aspekte vorliegen, die zu einer niedrigen Ergebnissicherheit hinsichtlich der einzelnen Endpunkte führen. Diese sind in den entsprechenden Abschnitten aufgeführt. b: Die primäre Hypothese dieser Studie ist unklar. Die Fallzahl wurde für eine Nichtunterlegenheitsstudie mit der Nichtunterlegenheitsschranke 0,4% Unterschied im HbA1c zu Studienende geplant. c: Obwohl die Studie als Nichtunterlegenheitsstudie geplant worden war, wurde die Fallzahl offensichtlich für eine Äquivalenzstudie mit dem zweiseitigen Äquivalenzbereich -0,4% und 0,4% in Bezug auf den Gruppenunterschied im HbA1c zu Studienende festgelegt. ITT: Intention-to-Treat. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.									

Tabelle 25: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste / Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Detemir vs. Glargin									
1373	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	unklar ^a	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel ^b
1431	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	adäquat	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel ^b
2175	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

- a: Obwohl die Studie als Nichtunterlegenheitsstudie geplant worden war, ist die Fallzahl offensichtlich für eine Äquivalenzstudie mit dem zweiseitigen Äquivalenzbereich -0,4% und 0,4% in Bezug auf den Gruppenunterschied im HbA1c zu Studienende festgelegt.
- b: Bezogen auf die Studie insgesamt. Darüber hinaus können spezielle Aspekte vorliegen, die zu einer niedrigen Ergebnissicherheit hinsichtlich der einzelnen Endpunkte führen. Diese sind in den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.

ITT: Intention-to-Treat.

kursiv: Angaben laut Studienbericht.

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.3.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit langwirksamen Insulinanaloga, entweder im Vergleich zur Behandlung mit Humaninsulin oder im Vergleich mit einem anderen Insulinanalogon, bezüglich der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen. Hierzu gehören

- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit,
- Amputation (Minor- und Majoramputation),
- kardiale Morbidität und Mortalität,
- zerebrale Morbidität und Mortalität und
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität.

Zu keiner dieser Zielgrößen fanden sich in den eingeschlossenen Studien relevante Daten im Rahmen von primären oder sekundären Endpunkten oder im Rahmen spezieller Auswertungen der Sicherheitsdaten.

Lediglich zu der Teilzielgröße „Vorstufen der Erblindung“ und der Zielgröße „Gesamtsterblichkeit“ fanden sich für die Nutzenbewertung relevante Informationen. Dabei fanden sich für die Vorstufen der Erblindung spezielle Auswertungen im Rahmen der Sicherheitsevaluation. Für die Gesamtsterblichkeit wurde auf die Angaben zu Todesfällen im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zurückgegriffen.

5.3.1.1 Vorstufen der Erblindung (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)

Ischämische und proliferative Erkrankungen des Augenhintergrundes einschließlich der Makula und die klassische diabetische Retinopathie stellen eine häufige Erblindungsursache in Verbindung mit Diabetes mellitus dar. Zudem führte das Ergebnis zur Retinopathie in der Studie 3006 mit Insulin Glargin dazu, dass die FDA mit der Zulassung von Glargin die Empfehlung aussprach, eine auf diesen Parameter ausgerichtete Studie durchzuführen. Diese Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studie werden nach Angaben der Firma Sanofi-Aventis voraussichtlich im 2. Quartal 2008 zur Verfügung stehen [17]. Aufgrund ihrer besonderen Bedeutung wurden die Vorstufen der Erblindung als Teil der Zielgröße Erblindung in den Berichtsplan 2.0 aufgenommen und an dieser Stelle gesondert

berichtet. Die Darstellung konzentriert sich dabei auf die in diesem Zusammenhang besonders relevanten Aspekte „Progression der Retinopathie“ (z.B. Progression einer nicht proliferativen zu einer proliferativen Retinopathie) sowie „Ausbildung eines Makulaödems“. Solche Ergebnisse fanden sich zum einen im Rahmen der Sicherheitsevaluation als unerwünschte Ereignisse, zum anderen wurden in einigen Studien Augenhintergrunduntersuchungen (Fundoskopie und / oder Fundusphotographie) durchgeführt. Ob und inwieweit sich durch solche Netzhautveränderungen allerdings Beeinträchtigungen der Sehkraft und/oder Sehschärfe ergaben, wurde praktisch nicht berichtet.

Es ist nicht davon auszugehen, dass das jeweils angewandte Therapieschema (z.B. konventionelle Insulintherapie) per se, d.h. unabhängig vom Ausmaß der Blutzuckersenkung, einen Einfluss auf Veränderungen des Augenhintergrundes hat. Daher wurden jeweils die Studien zu einer Fragestellung metaanalytisch zusammengefasst, sofern die Operationalisierung der Daten auf gleiche Weise erfolgt war.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die Ergebnisse zu Veränderungen des Augenhintergrundes für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 26 dargestellt.

Zu dieser Fragestellung fanden sich für die Studien 3002, 3006, 4001, 4002 und 4012 Angaben zu unerwünschten Ereignissen am Auge. Außer in Studie 4001 fielen in keiner dieser Studien deutliche numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. In Studie 4001 gab es zwar numerische Auffälligkeiten bez. unerwünschter Ereignisse, dieser Einzelbefund wurde aber bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse relativiert.

Informationen über eine Progression der Retinopathie, ermittelt durch eine Untersuchung des Augenhintergrundes, fanden sich für die Studien 3002, 3006 und 6001.

In der Studie 3002 zeigten sich in der ophthalmologischen Untersuchung in Bezug auf das Fortschreiten einer Retinopathie insgesamt unklare da heterogene Befunde. Während bez. der Entwicklung einer proliferativen Retinopathie bei geringen Raten keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten, kam es bei numerisch, aber statistisch nicht signifikant mehr Patienten unter NPH-Insulin zu einer Ausbildung einer nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie. In der Fundusfotografie wurde ein Fortschreiten der Retinopathie um 3 Schritte auf der Retinopathie-Skala nach der ETDRS numerisch, aber statistisch nicht signifikant häufiger in der Gruppe mit NPH-Insulin diagnostiziert. Bezüglich der Entwicklung eines klinisch signifikanten Makulaödems zeigten sich zwar in der ophthalmologischen Untersuchung keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, in der Fundusfotografie jedoch ergaben sich unter Insulin Glargin auffällig mehr Patienten, die ein Makulaödem entwickelten. Nach einem nachträglich

durchgeführten verblindeten Review waren diese Ergebnisse weniger deutlich, der numerische Unterschied blieb jedoch bestehen.

In der Studie 3006 zeigten sich bezüglich der Patienten, die im Laufe der Behandlungsphase ein klinisch signifikantes Makulaödem entwickelt hatten, keine numerisch auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Entwicklung einer Retinopathie mit einem Schwerelevel ≥ 61 trat hingegen bei mehr Patienten unter Insulin Glargin als unter NPH-Insulin auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,2481$; eigene Berechnung mittels χ^2 -Test). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer Progression der Retinopathie von ≥ 3 Schritten nach der ETDRS-Retinopathie-Skala, und zwar zu Ungunsten von Insulin Glargin ($p = 0,0234$; eigene Berechnung mittels χ^2 -Test).

Im Studienbericht zur Studie 6001 fanden sich Angaben zum Anteil der Patienten, bei denen nach der Behandlungsphase eine Retinopathie vorlag, und für den Anteil der Patienten, bei denen es zum Fortschreiten der Retinopathie im Studienverlauf kam. Für beide Endpunkte zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse ist aufgrund der unterschiedlich operationalisierten Daten inhaltlich nur für die beiden Studien 3002 und 3006 und 2 Endpunkte möglich. Bei der „Progression der Retinopathie um ≥ 3 Schritte auf der Retinopathie-Skala“ trat jedoch eine sehr hohe Heterogenität zwischen den Studien auf ($I^2 = 82,6\%$; Abbildung 3), sodass diese Zusammenfassung aus diesem Grund nicht sinnvoll ist. Bez. der Neuentwicklung eines klinisch signifikanten Makulaödems in der Fundusfotografie zeigte sich in der Meta-Analyse ein numerisch auffälliger, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin Glargin (Abbildung 4). Die Meta-Analyse unter Einbeziehung nur derjenigen Ergebnisse aus Studie 3002, die in einem verblindeten Review als „definite“ gewertet wurden, zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei kleinerem gepoolten Effektschätzer und breiterem Konfidenzintervall (Abbildung 5).

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild:

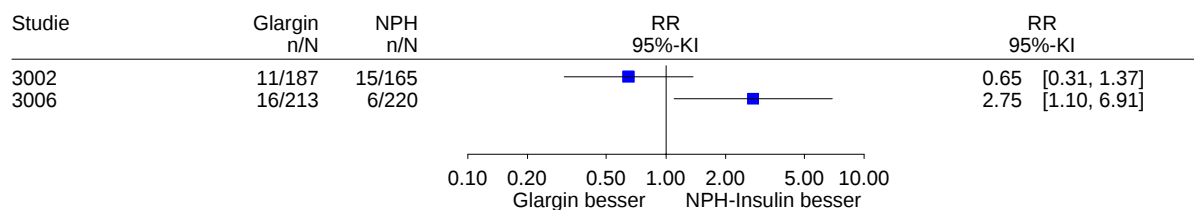
1. Bezüglich unerwünschter Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem Augenhintergrund aufgetreten sind, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
2. Die gesondert mittels ophthalmologischer Untersuchung und Fundusfotografie erhobenen Befunde zum Augenhintergrund divergieren stark.

3. Die Gesamtschau auf Basis der Fundusfotografie der beiden größeren Studien zeigt

- a. einen statistisch signifikanten Unterschied bez. der Progression der Retinopathie um mindestens 3 Schritte auf der Retinopathie-Skala zu Ungunsten von Insulin Glargin in Studie 3006, der durch einen numerischen Unterschied zu Gunsten von Insulin Glargin in Studie 3002 relativiert wird,
- b. einen numerisch auffälligen, statistisch nicht signifikanten Unterschied bez. der Ausbildung eines klinisch bedeutsamen Makulaödems zu Ungunsten von Insulin Glargin in der Meta-Analyse.

Der unter 3a genannte statistisch signifikante Unterschied zu Ungunsten von Insulin Glargin stellt einen Einzelbefund dar und kann nicht als Hinweis auf eine Unterlegenheit von Insulin Glargin bez. des Auftretens von Augenhintergrundveränderungen angesehen werden. In der gemeinsamen Betrachtung zeigen sich jedoch heterogene Ergebnisse, aus denen sich keine eindeutige Aussage zu Gunsten oder zu Ungunsten von Insulin Glargin treffen lassen. Die Ergebnisse der zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossenen Studie, die auf diese Parameter ausgerichtet ist (siehe auch Kapitel 1), können ggf. eine gesicherte Aussage ermöglichen.

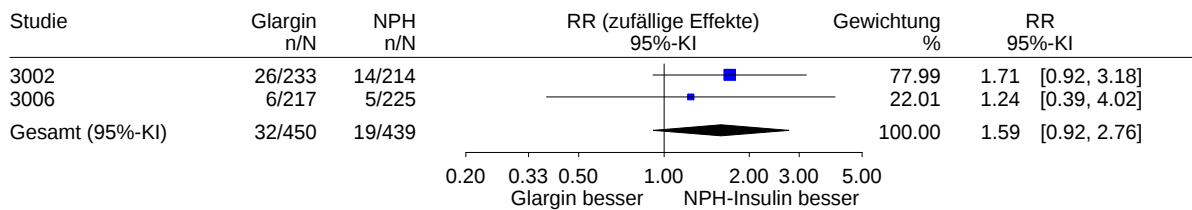
Glargin vs. NPH-Insulin
Progression der Retinopathie um mindestens 3 Schritte
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=5.76$, $df=1$ ($p=0.016$), $I^2=82.6\%$

Abbildung 3: Forest-Plot Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit einer Progression der Retinopathie um ≥ 3 Schritte auf der Retinopathieskala
Verzicht auf gepoolte Schätzer der Meta-Analyse, da aufgrund der hohen Heterogenität eine Zusammenfassung der Studienergebnisse nicht sinnvoll ist.

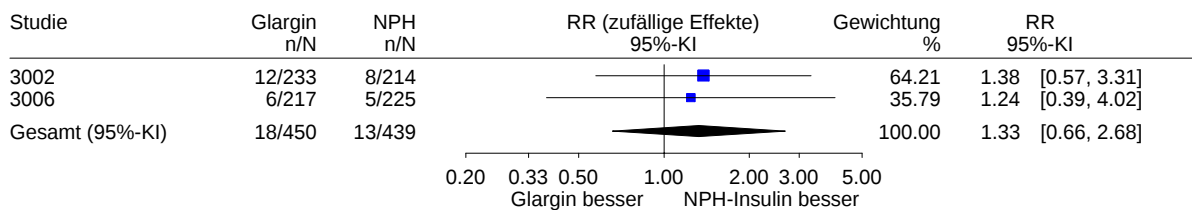
Glargin vs. NPH-Insulin
Entwicklung eines Makulaödems (Fundusphotographie)
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.22$, $df=1$ ($p=0.641$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.66 ($p=0.098$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 4: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit neu entwickeltem Makulaödem

Glargin vs. NPH-Insulin
Entwicklung eines Makulaödems (Fundusphotographie)
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$ ($p=0.891$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.79 ($p=0.427$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 5: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit neu entwickeltem Makulaödem (Sensitivitätsanalyse); die Ergebnisse der Studie 3002 entsprechen denen, die in einem verblindeten Review als „definite“ gewertet wurden.

Tabelle 26: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusfotografie)
Glargin vs. NPH-Insulin		
3002	<i>UE in Zusammenhang mit diabetischer Retinopathie:</i> 9 (3,1%) [G] vs. 7 (2,5%) [NPH]; $p = 0,6525^a$ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: <i>Retinale Gefäßstörung:</i> 0 (0,0%) [G] vs. 1 (0,4%) [NPH]	Retinopathie-Progression: <i>Ophthalmologische Untersuchung:</i> Progression zu PDR: 2/273 (0,7%) [G] vs. 0/253 (0%) [NPH]; $p = 0,1726^a$ Progression zu non-PDR: 23/273 (8,4%) [G] vs. 33/253 (13,0%) [NPH]; $p = 0,0862^a$ <i>Fundusfotografie:</i> Progression um 3 Schritte auf der Retinopathie-Skala: 11/187 (5,9%) [G] vs. 15/165 (9,1%) [NPH]; $p = 0,3084$ Makulaödem, neu entwickeltes CSME: <i>Ophthalmologische Untersuchung:</i> 5/273 (1,8%) [G] vs. 6/253 (2,4%) [NPH]; $p = 0,6654^a$ <i>Fundusphotographie:</i> 26/233 (11,2%) [G] vs. 14/214 (6,5%) [NPH]; $p = 0,0984$ davon nach nachträglicher Durchführung eines verblindeten Reviews: 14 „clinically questionable“ und 12 „definite“ [G] vs. 6 „clinically questionable“ und 8 „definite“ [NPH]

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusfotografie)
3006	<i>Unerwünschte Ereignisse an der Retina: 57/259 (22,0%) [G] vs. 64/259 (24,7%) [NPH] p = 0,4673^a</i> <i>Retinale Gefäßstörungen: 43 (16,6%) [G] vs. 48 (18,5%) [NPH]; p = 0,5637^a</i> <i>Retinaödem: 7 (2,7%) [G] vs. 6 (2,3%) [NPH]</i> <i>Retinale Blutung: 7 (2,7%) [G] vs. 8 (3,1%) [NPH]</i> <i>Retinale Störung: 4 (1,5%) [G] vs. 4 (1,5%) [NPH]</i> <i>Retinadegeneration: 1 (0,4%) [G] vs. 2 (0,8%) [NPH]</i> <i>Störung des Glaskörpers: 2 (0,8%) [G] vs. 2 (0,8%) [NPH]</i> <i>Hauptgründe: Mikroaneurysmen, proliferative oder nicht-proliferative Retinopathie</i> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: <i>Retinale Gefäßstörung: 2 (0,8%) [G] vs. 2 (0,8%) [NPH]</i> <i>Retinaödem: 1 (0,4%) [G] vs. 1 (0,4%) [NPH]</i> <i>Retinale Blutung: 2 (0,8%) [G] vs. 1 (0,4%) [NPH]</i>	Retinopathie-Progression: <i>Fundusphotographie:</i> <i>Retinopathie Schwerelevel ≥ 61 entwickelt in Behandlungsphase: 9/218 (4,1%) (Baseline 23/218) [G] vs. 5/226 (2,2%) (Baseline 16/226) [NPH]; p = 0,2865</i> <i>Progression um 3 Schritte auf der Retinopathie-Skala: 16/213 (7,5%) [G] vs. 6/220 (2,7%) [NPH]; p = 0,0281</i> Makulaödem, neu entwickeltes CSME: <i>Fundusfotografie:</i> <i>Klinisch signifikantes Makulaödem entwickelt in Behandlungsphase: 6/217 (2,8%) (Baseline 11/217) [G] vs. 5/225 (2,2%) (Baseline 11/225) [NPH]; p = 0,7679</i>
Subgruppe 1 ^b	k.A.	k.A.
Subgruppe 2 ^c	k.A.	k.A.
3102	k.A.	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusfotografie)
4001	<i>Störungen der Retina:</i> 6 (2,5%) [G] morgens vs. 1 (0,4%) [G] abends vs. 3 (1,3%) [NPH]; [G] morgens vs. [NPH]: p = 0,3071^a [G] abends vs. [NPH]: p = 0,2939^a Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: <i>Störungen der Retina:</i> 1 (0,4%) [G] morgens vs. 0 (0,0%) [G] abends vs. 1 (0,4%) [NPH]	k.A.
4002	<i>Gesamt:</i> 5 (1,4%) [G] vs. 3 (0,8%) [NPH]; p = 0,4327^a <i>Retinale vaskuläre Störungen:</i> 3 (0,8%) [G] vs. 2 (0,5%) [NPH] <i>Retinale Störungen:</i> 1 (0,3%) [G] vs. 1 (0,3%) [NPH] <i>Störungen des Glaskörpers:</i> 1 (0,3%) [G] vs. 0 (0,0%) [NPH]	k.A.
4012	<i>Störungen der Retina:</i> 5 (2,3%) [G] vs. 2 (0,9%) [NPH]; p = 0,2481^a	k.A.
4013	k.A.	k.A.
6001	k.A.	<i>Retinopathie zu Studienende (36 Wochen Behandlungsphase):</i> 11 (18,0%) [G] vs. 7 (14,3%) [NPH]; p = 0,5957^a <i>Fortschreiten der Retinopathie im Studienverlauf:</i> 5 (8,2%) [G] vs. 4 (8,2%) [NPH]^d

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

a: p-Wert aus eigener Berechnung mittels χ^2 -Test.

b: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004.

c: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006.

d: Erhebungsmethode unklar.

[G]: Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. CSME: Clinical significant macula edema. PDR: Proliferative diabetische Retinopathie. ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study. UE: Unerwünschte Ereignisse.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die Ergebnisse zu Veränderungen des Augenhintergrundes für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 27 dargestellt.

Bezüglich der im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfassten Störungen der Retina oder des Visus fanden sich Informationen für alle Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin in den Studienberichten. Es zeigte sich für keine der Studien ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Veränderungen des Augenhintergrundes wurden mittels Fundoskopie oder Fundusphotographie in den Studien 1336 und 1337 erhoben. Die Ergebnisse aus der Studie 1337 zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hier kam es bei einem jeweils ähnlichen Anteil von Patienten zu einer Veränderung in der Fundoskopie von „normal“ zu „abnormal“. Eine geringe numerische Auffälligkeit zeigte sich hingegen in der Studie 1336 zu Ungunsten von Insulin Detemir. Bei 4% unter Detemir vs. 2% unter NPH-Insulin ($p = 0,1841$; eigene Berechnung mittels χ^2 -Test) veränderte sich der Augenhintergrund von einem normalen zu einem klinisch auffälligen Zustand. Dieser Einzelbefund kann jedoch nicht als Hinweis auf eine Unterlegenheit von Insulin Detemir gewertet werden.

Zusammengefasst zeigt sich zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bezüglich diabetischer Retinopathie kein Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Tabelle 27: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusfotografie)
Detemir vs. NPH-Insulin		
1336 ^a	<i>Störungen der Retina:</i> 20 (5,9%) [D] vs. 10 (6,1%) [NPH]; p = 0,9176 ^b <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u> <i>Ablösung der Retina:</i> 1 (0,3%) [D] vs. 0 (0,0%) [NPH] <i>Retinaödem:</i> 0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]	<i>Veränderung von „normal / clinically insignificant“ zu „clinically significant“:</i> 14 (4%) [D] vs. 3 (2%) [NPH] ^c ; p = 0,1841 ^b
1337 ^a	<i>Störungen der Retina:</i> 5 (1,6%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,3711 ^b <i>Retinaödem:</i> 0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH] <i>Visus abnormal:</i> 6 (1,9%) [D] vs. 4 (2,5%) [NPH]; p = 0,6769 ^b	<i>Veränderung von „normal“ zu „abnormal“:</i> 11 (3,6%) [D] vs. 5 (3,2%) [NPH]; p = 0,8242 ^b
1530	<i>Störungen der Retina:</i> 0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,4%) [NPH] <i>Störungen des Visus:</i> 1 (0,4%) [D] vs. 1 (0,4%) [NPH]	k.A.
1659	<i>Diabetische Retinopathie:</i> 1 (0,8%) [D] vs. 0 (0%) [NPH] <i>Maculaödem:</i> 1 (0,8%) [D] vs. 0 (0%) [NPH] <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u> <i>Netzhautablösung:</i> 0 (0 %) [D] vs. 1 (0,7%) [NPH]	k.A.
a: 2:1-Randomisierung. b: Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test. c: Absolute Patientenzahlen wurden anhand der Prozentangaben berechnet. p-Wert aus eigener Berechnung mittels χ^2 -Tests. [D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.		

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Die Ergebnisse zu Veränderungen des Augenhintergrundes für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin sind in Tabelle 28 dargestellt.

Im Studienbericht zur Studie 1373 fanden sich Angaben zu Störungen des Visus und der Retina im Abschnitt über unerwünschte Ereignisse. Hier traten keine numerischen Auffälligkeiten auf. In den Studienberichten der anderen beiden Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (1431 und 2175) fanden sich Angaben zu unerwünschten Ereignissen, die als diabetische Retinopathie codiert waren. Hier trat in Studie 2175 eine leichte numerische Auffälligkeit zu Ungunsten von Insulin Detemir auf und in Studie 1431 zu Ungunsten von Insulin Glargin.

Des Weiteren fanden sich in allen Studienberichten Informationen bezüglich Fundoskopien und Fundusphotographien. In Studie 1373 lag auf der einen Seite in Bezug auf den Befund „abnormal“ zum Ende der Behandlungsphase ein numerischer Unterschied zu Ungunsten von Insulin Glargin vor, auf der anderen Seite traten in der Glargin-Gruppe mehr Rückbildungen von einer klinisch auffälligen zu einer klinisch unauffälligen Fundoskopie auf. In den anderen Studien traten bez. der Fundoskopien und Fundusfotografien keine auffälligen Unterschiede auf.

Zusammengefasst zeigt sich zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bezüglich diabetischer Retinopathie kein Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Tabelle 28: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusphotographie)
Detemir vs. Glargin		
1373	<i>Störungen des Visus:</i> 31 (10,7%) [D] vs. 38 (13,1%) [G]; p = 0,3694 ^a <i>Störungen der Retina:</i> 9 (3,1%) [D] vs. 11 (3,8%) [G] p = 0,6490 ^a	<i>Befund „abnormal“ nach 52 Wochen:</i> 4 (1,4%) ^b [D] vs. 7 (2,4%) ^b [G]; p = 0,3611 ^a <i>Veränderung von „clinically significant“ zu „normal/clinically insignificant“:</i> 2 (0,7%) [D] vs. 9 (3,1%) [G]; p = 0,0331 ^a
1431 ^c	<i>Diabetische Retinopathie:</i> 2 (0,9%) [D] vs. 3 (2,9%) [G]; p = 0,1939 ^a	<i>Veränderung von „normal / clinically insignificant“ zu „clinically significant“:</i> 1 (0,5%) [D] vs. 1 (1,0%) [G]; p = 0,6060 ^a <i>Veränderung von „clinically significant“ zu „normal / clinically insignificant“:</i> 7 (3,3%) [D] vs. 2 (1,9%) [G]; p = 0,4886 ^a
2175 ^c	<i>Diabetische Retinopathie:</i> 3 (1,2%) [D] vs. 0 (0,0%) [G]; p = 0,2136 ^a	<i>Veränderung von „normal“ zu „abnormal“:</i> 2 (0,8%) [D] vs. 2 (1,6%) [G]; p = 0,4798 ^a <i>Veränderung von „abnormal“ zu „normal“:</i> 11 (4,5%) [D] vs. 8 (6,5%) [G]; p = 0,4101 ^a
a: Prozentzahlen aus absoluten Zahlen berechnet. b: Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test. c: 2:1-Randomisierung. [D]: Detemir. [G]: Glargin. <i>kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht.		

5.3.1.2 Gesamtsterblichkeit

Die Angaben zu Todesfällen in den einzelnen Studien sind in Tabelle 29 aufgeführt.

Tabelle 29: Todesfälle in den relevanten Studien

Studie	Todesfälle	
	Insulinanalogon [N (%)]	NPH-Insulin [N (%)]
Glargin vs. NPH-Insulin		
3002	1 (0,3%)	7 (2,1%) ^{a,b}
3006	2 (0,8%)	3 (1,2%) ^{c,d}
Subgruppe 1 ^e	k.A.	k.A.
Subgruppe 2 ^f	k.A.	k.A.
3102	0 (0%)	0 (0%)
4001	0 (0%) morgens 2 (0,9%) abends	1 (0,4%)
4002	0 (0%) ^g	0 (0%)
4012	1 (0,5%) ^c	0 (0%)
4013	0 (0%)	0 (0%)
6001	0 (0%)	0 (0%)
Detemir vs. NPH-Insulin		
1336	2 (0,6%) ^{c,h,i}	0 (0%) ^{h,i}
1337	3 (1,0%) ⁱ	0 (0%) ⁱ
1530	0 (0%)	2 (0,8%)
1659	0 (0%)	0 (0%)

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Todesfälle in den relevanten Studien

Studie	Todesfälle	
	Detemir [N (%)]	Glargin [N (%)]
Detemir vs. Glargin		
1373	1 (0,3%)	1 (0,3%)
1431	1 (0,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ
2175	0 (0%)	0 (0%)
a: Unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit der Todesfälle (6 vs. 7) in der NPH-Gruppe im Text. Laut Studienbericht starben in der NPH-Insulin-Gruppe 6 Studienteilnehmer in der Behandlungsphase und ein Studienteilnehmer 13 Tage nach Absetzen der Studienmedikation. b: 2 der Todesfälle ereigneten sich nach Absetzen der Studienmedikation; p = 0,030 für Gruppenunterschied, eigene Berechnung mittels χ^2-Test. c: Prozentzahlen selbst berechnet. d: Laut FDA-Review: „There were two deaths in HOE 901 patients, both due to CVA's. There were three deaths in NPH patients, 2 episodes of sudden death and one death due to metastatic cancer (4 weeks after study ended)“. e: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004. f: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006. g: Ein Todesfall ereignete sich vor der Randomisierung. h: Ein Todesfall ereignete sich 2,5 Monate nach Absetzen der Studienmedikation. Ein weiterer Todesfall 1,5 Monate nach Absetzen der Studienmedikation ist im Studienbericht ohne Angabe der Gruppenzugehörigkeit angegeben. i: 2:1-Randomisierung. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.		

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Insgesamt traten in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin 17 Todesfälle auf, 6 in der Glargin-Gruppe und 11 in der NPH-Insulin-Gruppe. Das Auftreten von Todesfällen in den Studien ist als weitgehend unabhängig von dem jeweiligen Behandlungsschema zu sehen, sodass alle 8 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin meta-analytisch zusammengefasst werden können. In einer dieser 8 Studien (Studie 3002) zeigte sich ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In dieser 12-Monats-Studie verstarben 1 von 289 Patienten der Insulin-Glargin-Gruppe und 7 von 281 der

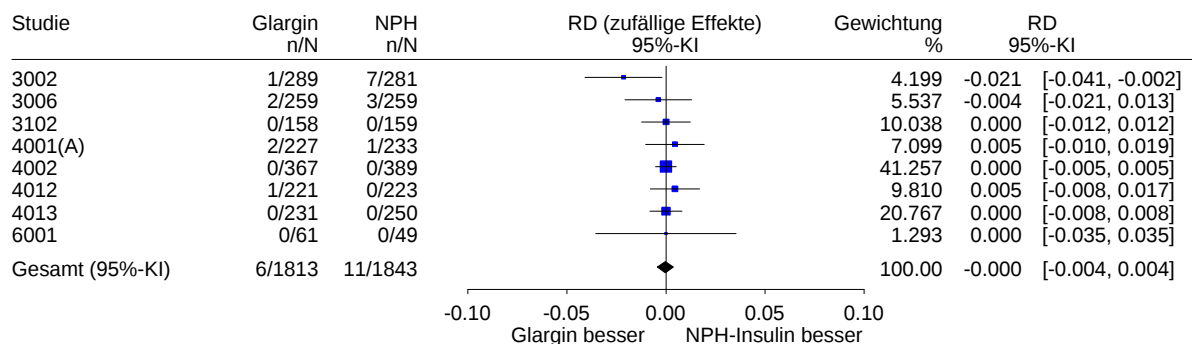
NPH-Insulin-Gruppe verstarben ($p = 0,029$; eigene Berechnung mittels χ^2 -Test). Diese Studie ist mit einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten die längste zu dieser Fragestellung. Es fanden sich keine Angaben zum jeweiligen Zeitpunkt der Todesfälle. Die jeweiligen Todesursachen waren hingegen im Studienbericht angegeben. Laut Studienbericht wurde keine dieser Ursachen in Zusammenhang mit der Studienmedikation gesetzt. In den übrigen 7 Studien mit einer Laufzeit von 6 bis 9 Monaten bestätigte sich dieser Unterschied nicht. Die Meta-Analyse der 8 Studien zeigte keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 6). Um die Ergebnisse aller Studien in die Meta-Analyse einfließen lassen zu können, wurde hier die absolute Differenz der Raten als Distanzmaß verwendet. Auch bei Verwendung eines relativen Effektmaßes sowie bei Verwendung eines Modells mit festen Effekten im Sinne von Sensitivitätsanalysen zeigte sich kein qualitativ unterschiedliches Ergebnis (siehe Anhang E).

In der Gesamtschau wird das Ergebnis der Studie 3002 als Zufallbefund angesehen, aus dem sich in Anbetracht der Ergebnisse der anderen Studien kein Hinweis auf und kein Nachweis für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin bez. der Gesamtsterblichkeit ableiten lässt.

Glargin vs. NPH-Insulin

Todesfälle

Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität: $Q=7.71$, $df=7$ ($p=0.359$), $I^2=9.2\%$

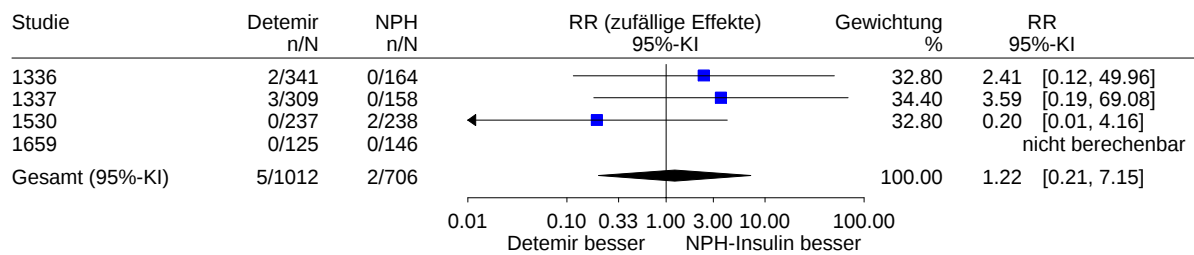
Gesamteffekt: Z Score=-0.15 ($p=0.882$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 6: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

In den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin ereigneten sich insgesamt 7 Todesfälle, 5 unter Insulin Detemir und 2 unter NPH-Insulin. Aus der Zusammenfassung der Studien in einer Meta-Analyse (Abbildung 7) ergibt sich insgesamt kein Nachweis eines Vorteils bez. der Gesamtsterblichkeit für Insulin Detemir oder NPH-Insulin.

Detemir vs. NPH-Insulin
Todesfälle
Distanzmaß: Relatives Risiko



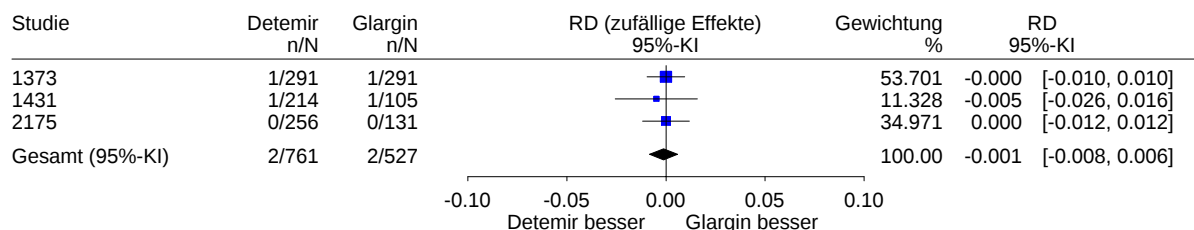
Heterogenität: $Q=2.07$, $df=2$ ($p=0.355$), $I^2=3.3\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.22 ($p=0.822$), $\tau^2=0.081$

Abbildung 7: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

In den 3 Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin, traten insgesamt 4 Todesfälle auf, jeweils 2 in beiden Behandlungsgruppen, so dass sich auch aus diesen Studien kein Vorteil für eine der Behandlungsoptionen ableiten lässt (Abbildung 8).

Detemir vs. Glargin
Todesfälle
Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität: $Q=0.21$, $df=2$ ($p=0.901$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.34 ($p=0.737$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 8: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Todesfälle gesamt

Zusammenfassende Betrachtung der Gesamtsterblichkeit

Zusammenfassend zeigt sich in einer Studie eine geringere Mortalitätsrate unter Insulin Glargin als unter NPH-Insulin bei allerdings wenigen Ereignissen. Die übrigen 7 Studien zum Vergleich Insulin Glargin mit NPH-Insulin zeigen einen solchen Unterschied nicht, ebenso zeigte sich kein auffälliger Unterschied in den Studien zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

sowie in den direkten Vergleichsstudien zwischen Insulin Detemir und Insulin Glargin. Insgesamt ergibt sich damit kein Hinweis eines Vorteils für eine der untersuchten Behandlungsoptionen. Allerdings war auch keine der Studien darauf ausgelegt und dafür geeignet, den Effekt der jeweiligen Intervention auf die Gesamtsterblichkeit darzustellen.

5.3.2 Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

Insgesamt fanden sich nur für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin Angaben zu stationären Behandlungen.

In keiner öffentlich zugänglichen Publikation fanden sich Angaben zur Notwendigkeit stationärer Behandlungen aus diabetesbezogener oder jeglicher anderer Ursache. Lediglich in den Studienberichten zu den jeweils 6-monatigen Studien 4001 und 4013 zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin fanden sich Angaben zur Notwendigkeit einer stationären Behandlung. Es wurden jeweils die Patienten mit stationären Behandlungen zu 2 verschiedenen Zeitpunkten der Studien dargestellt. Da in der Studie 4013 zur Visite 14 weniger Patienten in stationärer Behandlung waren als zur Visite 11, ist davon auszugehen, dass es sich nicht um kumulierte Auswertungen handelt. Somit fanden sich keine Angaben zu den stationären Behandlungen über den Gesamtzeitraum der Studien.

In der Studie 4001 waren zur fest eingeplanten Visite 11 (Zeitpunkt unklar) insgesamt 15 Patienten für mindestens 24 Stunden hospitalisiert, 4 (1,7%) in der Gruppe Glargin morgens, 6 (2,8%) in der Gruppe Glargin abends und 5 (2,3%) in der NPH-Insulin-Gruppe. Zu Studienende (Visite 14 nach 24 Wochen) erhöhte sich die Anzahl der Patienten auf 31, 11 (4,8%) in der Gruppe Glargin morgens, 12 (5,5%) in der Gruppe Glargin abends und 8 (3,7%) in der NPH-Insulin-Gruppe. Es bleibt in dieser Studie jedoch unklar, ob es sich um kumulierte Daten handelt. Zu Studienende waren 3 Patienten stets in stationärer Behandlung, 2 in der Gruppe Glargin morgens und 1 in der Gruppe Glargin abends.

In der Studie 4013 wurden zur Visite 11 (Zeitpunkt hier ebenfalls unklar) insgesamt 7 Patienten (5 (2,3%) in der Glargin-Gruppe vs. 2 (0,8%) in der NPH-Insulin-Gruppe) für mindestens 24 Stunden stationär behandelt. Zur Visite 14 (Behandlungsende nach 24 Wochen) waren insgesamt 5 Patienten hospitalisiert (3 (1,3%) in der Glargin-Gruppe vs. 2 (0,8%) in der NPH-Insulin-Gruppe).

Darüber hinaus fanden sich in den Studienberichten zu den Studien 3002, 3006 und 4002 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin im Rahmen der Sicherheitsevaluation Informationen dazu, bei wie vielen Patienten ein unerwünschtes Ereignis aufgrund einer Hospitalisierung als schwerwiegend eingestuft worden war. Angaben dazu finden sich in Tabelle 30. In keiner Studie zeigten sich jedoch numerische Auffälligkeiten zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend liegen nur wenige Informationen zum Endpunkt „Hospitalisierungen“ vor. Aus diesen ergibt sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der Behandlungsoptionen.

Tabelle 30: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führten

Studie	Patienten, die aufgrund von sUE hospitalisiert wurden	
	Insulinanalogon [N (%)]	NPH-Insulin [N (%)]
Glargin vs. NPH-Insulin		
3002	32 (11,1%)	32 (11,4%)
3006	24 (9,3%)	23 (8,9%)
3102	k.A.	k.A.
4001	k.A.	k.A.
4002	14 (3,8%)	18 (4,6%)
4012	k.A.	k.A.
4013	k.A.	k.A.
6001	k.A.	k.A.
Detemir vs. NPH-Insulin		
1336	k.A.	k.A.
1337	k.A.	k.A.
1530	k.A.	k.A.
1659	k.A.	k.A.
Detemir vs. Glargin		
	Detemir [N (%)]	Glargin [N (%)]
1373	k.A.	k.A.
1431	k.A.	k.A.
2175	k.A.	k.A.
k.A.: keine Angaben. sUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.		

5.3.3 Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie

In keiner der eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zu einer durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik. Ebenfalls fanden sich keine Angaben zu Patienten, die ein hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma erlitten.

5.3.4 Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

In mehreren Interventionsstudien wurde gezeigt, dass niedrigere Blutzuckertherapieziele mit einem höheren Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien einhergehen [64]. Eine vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre daher möglicherweise allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen. Die Interpretation beobachteter Hypoglykämieraten in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher Blutzucker senkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus.

Aus diesem Grund muss das Auftreten schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien (Definitionen siehe Abschnitt 5.3.4.2) in Abhängigkeit von der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, beurteilt werden. In den folgenden 3 Abschnitten werden daher zunächst gesondert die Ergebnisse bezüglich des Ausmaßes der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.4.1), bezüglich des Auftretens schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.4.3) und bezüglich des Auftretens schwerer nächtlicher Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.4.4) beschrieben. Darauf folgt eine gemeinsame Betrachtung der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

5.3.4.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung

Die folgenden Informationen zur Blutzucker senkenden Wirkung der einzelnen Behandlungsoptionen, gemessen anhand des HbA1c-Werts, dienen der Interpretation der sich daran anschließenden Informationen zum Auftreten schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien in den Interventionsstudien.

Die Ergebnisse werden im Folgenden für die 3 Vergleichsgruppen (Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und Insulin Detemir vs. Insulin Glargin) nacheinander dargestellt.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

In fast allen Publikationen (außer bei Pan 2007) der Studien zu dieser Fragestellung fanden sich Angaben zum HbA1c-Wert zu Studienbeginn und -ende. Informationen bezüglich der Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende und des Gruppenunterschiedes der Änderung des HbA1c waren ebenfalls den meisten Publikationen zu entnehmen. Zum Teil fanden sich diese Informationen lediglich im jeweiligen Studienbericht oder wurden selbst berechnet.

Die Änderung des HbA1c-Wertes war in fast allen Studien als primärer Endpunkt definiert. Lediglich in der Studie 4002 war die HbA1c-Änderung als sekundärer Endpunkt angegeben. Die Studien 3102, 4001, 4012 und 4013 waren darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin zu zeigen. Die im Vorfeld definierte Nichtunterlegenheitsschranke, bezogen auf die Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Studienbeginn und -ende beider Behandlungsarme, lag in den Studien 4001 und 4012 bei 0,4% absolut. In Studie der 3102 wurde die Irrelevanzgrenze bei 0,45% und in der Studie 4013 bei 0,5% vordefiniert. Die Studien 3002, 3006 und 6001 waren als Überlegenheitsstudien angelegt.

Tabelle 31 zeigt die Ergebnisse bezüglich des HbA1c-Wertes in den einzelnen Studien.

Tabelle 31: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) ^a	Gruppenunterschied der HbA1c- Änderung (Glargin – NPH-Insulin) ^b
Glargin vs. NPH-Insulin					
3002					
Glargin	9,06 (0,075) ^{c,d} ; N = 280	k.A.	8,6 ^e ; N = 280	-0,46 (0,079) ^{e,f}	-0,08%; 95%-KI: [-0,28; 0,12] ^f p = 0,4152
NPH-Insulin	8,88 (0,076) ^{c,d} ; N = 266	k.A.	8,5 ^e ; N = 266	-0,38 (0,080) ^{e,f}	
3006					
Glargin	8,58 (1,2); N = 246	8,2 ^g (1,2); N = 246	- ^h	-0,41 (0,065) ^c	0,17% (0,09) ^c ; 95%-KI: [0,00; 0,35] p = 0,0554 ^f
NPH-Insulin	8,52 (1,2); N = 255	7,9 ^g (1,2); N = 255	- ^h	-0,59 (0,064) ^c	
Subgruppe 1 ⁱ					
Glargin	8,4 (1,2); N = 50 ^j	8,07 (1,3); N = 50	- ^h	-0,35 (1,0) ^k	0,09% ^l
NPH-Insulin	8,4 (1,0) ⁱ ; N = 48 ^j	7,92 (1,1); N = 48	- ^h	-0,44 (1,2) ^k	
Subgruppe 2 ^m					
Glargin	8,6 (1,2); N = 196	8,2 (1,3); N = 196	- ^h	-0,45 (1,3)	0,15% ^l
NPH-Insulin	8,6 (1,3); N = 207	8,0 (1,2); N = 207	- ^h	-0,60 (1,2)	
3102 ⁿ					
Glargin	9,07 (1,05); N = 141	7,97 (1,02); N = 141 ^o	- ^h	-1,10 (0,93)	-0,05% ^p ; 95%-KI: [-0,237; 0,166] p = 0,6301
NPH-Insulin	9,11 (0,98); N = 134	8,06 (1,05); N = 134 ^o	- ^h	-1,05 (0,91)	

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) ^a	Gruppenunterschied der HbA1c- Änderung (Glargin – NPH-Insulin) ^b
4001					<i>GM vs. NPH: -0,40%; 95%-KI: [-0,61; -0,19]</i>
G morgens	9,14 (0,99); N = 229 ^o	7,89 (1,20); N = 229 ^o	- ^h	-1,24	
G abends	9,06 (1,00); N = 216 ^o	8,13 (1,26); N = 216 ^o	- ^h	-0,96	<i>GA vs. NPH: -0,11%; 95%-KI: [-0,32; 0,10]</i>
NPH-Insulin	9,08 (1,02); N = 220 ^o	8,21 (1,30); N = 220 ^o	- ^h	-0,84	
4002					
Glargin	8,6 (0,9); N = 367	7,0; N = 355	- ^h	-1,65 (0,039) ^{e,f}	-0,03% (0,053) ^c
NPH-Insulin	8,6 (0,9); N = 389	7,0; N = 380	- ^h	-1,62 (0,038) ^{e,f}	p = 0,6118 ^f
4012					
Glargin	9,02 (0,9); N = 220 ^o	7,9 (1,2); N = 218 ^o	- ^h	-0,98; N = 220 ^f	-0,22%; 90%-KI: [-0,38; -0,05]
NPH-Insulin	9,05 (0,8); N = 223 ^o	8,2 (1,2); N = 221 ^o	- ^h	-0,79; N = 223 ^f	p = 0,0319 ^f
4013					
Glargin	9,03 (1,09); N = 213	7,65 (1,30); N = 213	- ^h	-1,38 (1,32)	0,029%; 90%-KI: [-0,153; 0,210]
NPH-Insulin	9,21 (0,99); N = 237	7,78 (1,29); N = 237	- ^h	-1,44 (1,33)	p = 0,795 ^q
6001		9 Monate:			
Glargin	9,13 (0,15) ^c ; N = 61	7,14 (0,12) ^c ; N = 61		-1,95 (1,19)	0,026%; 95%-KI: [-0,32; 0,37] ^r
NPH-Insulin	9,26 (0,15) ^c ; N = 49	7,16 (0,14) ^c ; N = 49		-2,12 (1,13)	

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar oder nicht anders vermerkt.
- b: Alle Angaben, sofern vorhanden, für ITT-Population; Vorzeichen ggf. angepasst; p-Werte für den Test auf Überlegenheit.
- c: Standardfehler.
- d: Adjustiert für (gepooltes) Zentrum. Differenz (Glargin – NPH-Insulin): 0,18; $p = 0,0629$.
- e: Berechnet aus den angegebenen HbA1c-Werten zu Studienbeginn und den HbA1c-Änderungen.
- f: Adjustiert für (gepooltes) Zentrum und HbA1c-Baselinewert.
- g: Berechnet aus Baseline HbA1c und den angegebenen HbA1c-Änderungen.
- h: Beobachtungsdauer 6 Monate.
- i: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004.
- j: Aufgrund fehlender Daten war die Anzahl ausgewerteter Patienten geringer als die Anzahl randomisierter Patienten.
- k: Diskrepante Angaben zur Änderung des HbA1c-Wertes in der Publikation Fonseca 2004: -0,41 [G] vs. -0,46 [NPH]. Diese Angaben beziehen sich jedoch offensichtlich auf diejenigen Patienten, die die Studie abgeschlossen haben.
- l: Berechnet aus den Werten zur HbA1c-Änderung.
- m: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin, aus der Gesamtgruppe Studie 3006.
- n: Angaben nur für Per-Protokoll-Population.
- o: Behandlungsdauer 28 Wochen.
- p: Berechnet aus den Angaben der HbA1c-Werte zu Studienende.
- q: Adjustiert für Land und HbA1c-Baselinewert.
- r: Adjustiert für Zentrum und HbA1c-Baselinewert.
- k.A.: keine Angaben. G: Glargin. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. KI: Konfidenzintervall. N: Patientenzahl.
- kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

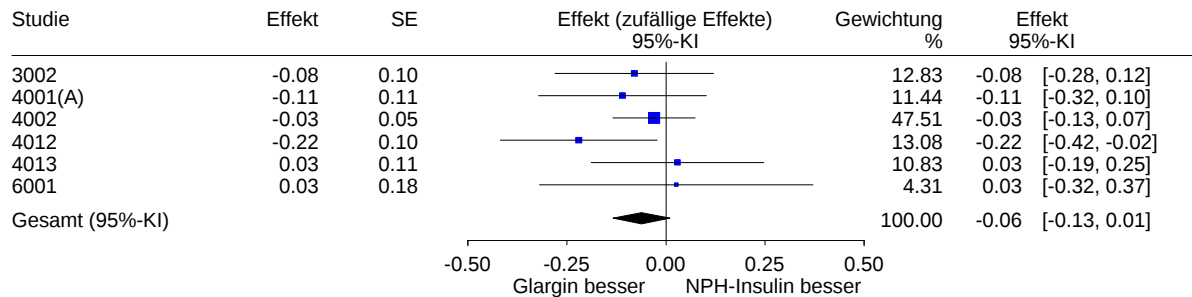
Bezogen auf die Einzelstudien des Pools der Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD, zeigen sich bei den 3 Überlegenheitsstudien 3002, 4002 und 6001 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In den Nichtunterlegenheitsstudien 4001, 4012 und 4013 war jeweils die Per-Protokoll-Population die primäre Auswertpopulation. In Tabelle 31 zum Gruppenunterschied des HbA1c in diesen Studien sind jedoch die Analysen für die jeweilige ITT-Population angegeben, da sie die für den vorliegenden Bericht primär relevanten Informationen liefern. Die Ergebnisse für die jeweilige Per-Protokoll-Population zeigen zudem in keiner dieser Studien eine relevante Abweichung von denen der ITT-Population. In diesen Studien wurde jeweils die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin, bezogen auf die jeweiligen prädefinierten Irrelevanzgrenzen und für die primäre Auswertungspopulation (per Protokoll), gezeigt. Im anschließenden Test auf Überlegenheit wurde in der Studie 4012 darüber hinaus die Überlegenheit der Behandlung mit Insulin Glargin im Vergleich zu derjenigen mit NPH-Insulin in Bezug auf die Senkung des HbA1c-Wertes für die ITT-Population gezeigt. Das 90%-Konfidenzintervall des Gruppenunterschiedes liegt jedoch vollständig im Bereich der klinischen Irrelevanz, sodass man eine klinisch relevante Überlegenheit in dieser Einzelstudie ausschließen kann.

Eine Meta-Analyse wurde anhand der Daten der Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD (Studie 3002, 4001 (A), 4002, 4012, 4013 und 6001), durchgeführt. Es wurden jeweils die Daten der ITT-Population verwendet (Abbildung 9). Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95%-Konfidenzintervall befindet sich vollständig im klinischen Irrelevanzbereich, sodass man eine klinisch relevante Überlegenheit einer der Behandlungsoptionen ausschließen kann. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden für die Studien, für die Ergebnisse für die Per-Protokoll-Analyse vorlagen, die Ergebnisse der ITT-Population durch diese ersetzt. Dies traf auf die Studien 4001 (A), 4012 und 4013 zu. Hier zeigte sich ein ähnliches Bild (Abbildung 10). In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden nur die Studien mit einer Behandlungsdauer von 6 Monaten eingeschlossen. Hier zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (Abbildung 11). Ein klinisch relevanter Effekt kann auch in dieser Analyse ausgeschlossen werden, da das 95%-Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied vollständig im Irrelevanzbereich von -0,4% bis 0,4% liegt.

Eine Subgruppenanalyse war zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends mit der einmal täglichen Gabe von NPH-Insulin abends, jeweils in Kombination mit Sulfonylharnstoff, möglich (Abbildung 12). Dabei wurden die Patienten dieser Studien entweder ausschließlich (4001(A), 4012, 4013) oder überwiegend (3002, 4002) mit

Sulfonylharnstoff behandelt. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Glargin vs. NPH-Insulin
Veränderung HbA1c (%) im Verlauf
Distanzmaß: absolute Differenz

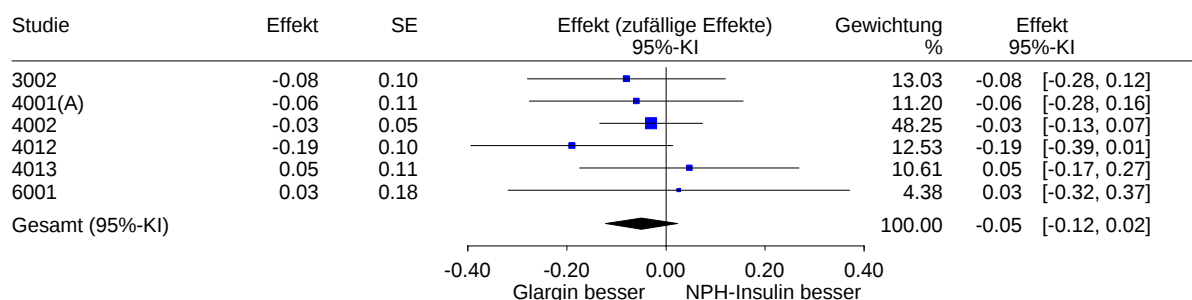


Heterogenität: $Q=3.96$, $df=5$ ($p=0.555$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.69 ($p=0.092$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 9: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf.

Adjustierte Ergebnisse für ITT-Population. Die jeweiligen Werte für den Standardfehler wurden aus den angegebenen Konfidenzintervallen berechnet.

Glargin vs. NPH-Insulin
Veränderung HbA1c (%) im Verlauf
Distanzmaß: absolute Differenz

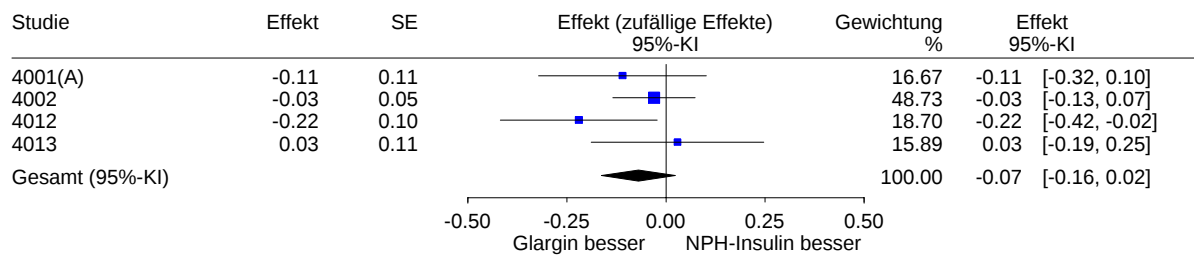


Heterogenität: $Q=2.97$, $df=5$ ($p=0.704$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.34 ($p=0.181$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 10: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf.

Aus den Ergebnissen für die ITT-Population, für die Studien 4001 (A), 4012 und 4013. Ergebnisse der Per-Protokoll-Population (Sensitivitätsanalyse). Die jeweiligen Werte für den Standardfehler wurden aus den angegebenen Konfidenzintervallen berechnet.

Glargin vs. NPH-Insulin
Veränderung HbA1c (%) im Verlauf
Distanzmaß: absolute Differenz

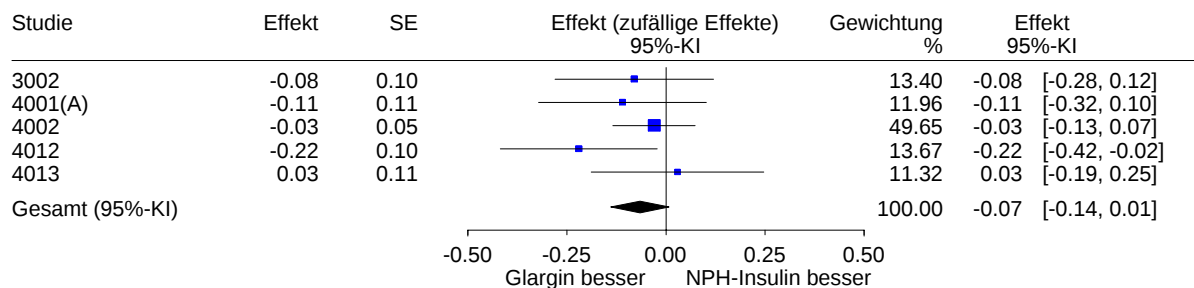


Heterogenität: $Q=3.68$, $df=3$ ($p=0.298$), $I^2=18.5\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.47 ($p=0.142$), $\tau^2=0.002$

Abbildung 11: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Studien mit 6 Monaten Behandlungsdauer (Sensitivitätsanalyse); Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf.

Adjustierte Ergebnisse für ITT-Population. Die jeweiligen Werte für den Standardfehler wurden aus den angegebenen Konfidenzintervallen berechnet.

Glargin vs. NPH-Insulin
Veränderung HbA1c (%) im Verlauf
Distanzmaß: absolute Differenz



Heterogenität: $Q=3.7$, $df=4$ ($p=0.448$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.76 ($p=0.079$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 12: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Subgruppenanalyse); Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf.

Adjustierte Ergebnisse für ITT-Population. Die jeweiligen Werte für den Standardfehler wurden aus den angegebenen Konfidenzintervallen berechnet.

In der Studie 3102, in der Insulin Glargin und NPH-Insulin jeweils einmal täglich morgens und in Kombination mit OAD gegeben wurden, wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin, gemessen anhand der vorab definierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,45%, gezeigt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer Reduktion des HbA1c-Wertes um ca. 1,0%. Das Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied lag komplett innerhalb des Irrelevanzbereiches.

Beim Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens mit NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils mit Glimperid kombiniert, der einen Teil der Studie 4001 (4001 (M)) darstellt, wurde ebenfalls die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin gezeigt. Im anschließenden Test auf Überlegenheit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die HbA1c-Änderung zwischen Studienbeginn und -ende zu Gunsten der Glargin-Gruppe ($p = 0,002$). Das 95%-Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied lag zum Teil innerhalb und zum Teil außerhalb des klinischen Irrelevanzbereiches.

Therapieschema „Kurzwirksames Insulin mahlzeitenbezogen plus Basalinsulingabe“

In der Studie 3006 wurde bei über 80% der Patienten die Gabe von Insulin Glargin einmal täglich abends mit der zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin, jeweils in möglicher Kombination mit Normalinsulin, verglichen. Hier zeigte sich in der Gesamtgruppe ein auffälliger numerischer, statistisch nicht signifikanter Unterschied bezogen auf die Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Studienbeginn und -ende zu Ungunsten von Insulin Glargin. Das 95%-Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied lag dabei komplett innerhalb des Irrelevanzbereichs. In der Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie nur einmal täglich Basalinsulin erhalten hatten (publiziert in Fonseca 2004), zeigte sich bezüglich der Senkung des HbA1c ein geringerer mittlerer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen als in der Gesamtgruppe der Studie. Die eigene Berechnung anhand vorhandener nicht adjustierter Daten zeigte einen Gruppenunterschied von nur 0,09%. Bez. der Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals Verzögerungsinsulin erhalten hatten, fanden sich weder Informationen zu einem Interaktionstest, der den Einfluss der Vorbehandlung auf das Ergebnis überprüft hätte, noch zu einer separaten Analyse dieser Subgruppe. Es fanden sich in den End-of-Text-Tables zum Studienbericht lediglich deskriptive Angaben zum HbA1c-Wert zu Studienbeginn und -ende sowie zur Änderung des HbA1c-Wertes. Daraus ließ sich nur eine nicht adjustierte Differenz zwischen den Behandlungsgruppen berechnen, die ebenfalls geringer ist als die adjustierte der Gesamtgruppe. Somit kann für diese Studie keine abschließende Bewertung der langfristigen Blutzuckersenkung für die beiden Untergruppen (NPH-Insulin einmal täglich bzw. NPH-Insulin zweimal täglich) vorgenommen werden.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für die Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin fanden sich ausreichend transparente Angaben zum Effekt der Behandlungsoptionen auf den HbA1c-Wert. Zum Teil wurden Angaben aus den Publikationen Haak 2005 zu Studie 1336 und Hermansen 2006 zu Studie 1530 durch Informationen aus den Studienberichten ergänzt oder durch genauere Angaben ersetzt. In den Studien 1336, 1337 und 1530 war der HbA1c-Wert zu Studienende jeweils primärer Endpunkt. Nur in Studie 1659 war der HbA1c-Wert zu Studienende als sekundärer Endpunkt definiert.

Tabelle 32 zeigt die Ergebnisse bezüglich des HbA1c-Wertes in den einzelnen Studien.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

Im Studienbericht zur Studie 1337 fanden sich ausreichend transparente Informationen zum Ausmaß der langfristigen Blutzuckersenkung. Die Hypothese dieser Studie blieb allerdings im Studienbericht unklar, da die Begriffe „non-inferiority“ und „equivalence“ im Wechsel gebraucht werden und in der Fallzahlplanung eine zweiseitige Hypothese angegeben war. Als Äquivalenzgrenzen / Nichtunterlegenheitsgrenze wurde hier ebenfalls ein absoluter Unterschied von 0,4% im HbA1c zu Studienende vorab definiert. Die Behandlung wurde mit Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends in Kombination mit Metformin, durchgeführt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin Detemir, wobei die das 95%-Konfidenzintervalls zum Teil innerhalb und zum Teil außerhalb des klinischen Irrelevanzbereiches liegt.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer mehrmals täglichen Basalinsulingabe“

Die Studie 1530 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich und in Kombination mit OAD, war ebenfalls als Nichtunterlegenheitsstudie geplant, mit einem absoluten Gruppenunterschied der mittleren HbA1c-Werte zu Studienende von 0,4% als vordefinierter Nichtunterlegenheitsgrenze. In dieser Studie wurde, gemessen an dieser Grenze, die Nichtunterlegenheit einer zweimal täglichen Gabe von Insulin Detemir gegenüber einer einmal täglichen Gabe von NPH-Insulin, jeweils in Kombination mit OAD, nachgewiesen. Das 95%-Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied lag komplett innerhalb des Irrelevanzbereiches, sodass ein klinisch relevanter Unterschied ausgeschlossen werden kann.

Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

Die Studie 1336 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, war darauf ausgelegt, die

Nichtunterlegenheit (Nichtunterlegenheitsgrenze 0,4% HbA1c in der Mittelwertdifferenz beider Behandlungsarme zu Studienende) von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin zu belegen. In beiden Behandlungsarmen kam es nach der 6-monatigen Behandlungsdauer zu einer geringfügigen Absenkung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Studienbeginn. Zu Studienende gab es zwar einen statistisch signifikanten Unterschied, die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0,31%) überschreitet jedoch nicht die Irrelevanzgrenze. Somit wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin, gemessen anhand dieser vordefinierten Grenze, gezeigt und ein klinisch relevanter Unterschied ausgeschlossen. In dieser Studie war ein Wechsel von einmal täglicher zu zweimal täglicher Gabe von Insulin Detemir und NPH-Insulin möglich. Angaben, inwieweit die ein- oder zweimalige Gabe Auswirkungen auf den HbA1c-Wert zu Studienende hatte, fanden sich weder in der Publikation noch im Studienbericht.

In Studie 1659, in der Insulin Detemir mit NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie verglichen wurde, war die Entwicklung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis -ende ein sekundärer Endpunkt. Es zeigte sich eine vergleichbare HbA1c-Wert-Änderung in beiden Behandlungsgruppen (jeweils ca. 1,0% absolut), sodass sich ein Gruppenunterschied von -0,02% absolut ergab. Das zugehörige 95%-Konfidenzintervall lag komplett innerhalb des Irrelevanzbereiches.

Tabelle 32: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) ^a	Gruppenunterschied zu Studienende (Detemir – NPH-Insulin) ^b
Detemir vs. NPH-Insulin				
1336				
Detemir	7,89 (1,34); N = 341	7,63 (0,069) ^c ; N = 315	-0,2	0,157%; 95%-KI: [0,003; 0,312]
NPH-Insulin	7,77 (1,32); N = 164	7,48 (0,081) ^c ; N = 155	-0,4	
1337				
Detemir	9,50 (1,20); N = 300	8,50 (1,30); N = 290	-0,90 (1,2)	0,56%; 95%-KI: [0,326; 0,784] ^d
NPH-Insulin	9,40 (1,10); N = 150	8,00 (1,20); N = 144	-1,50 (1,4)	
1530				
Detemir	8,61 (0,78); N = 237	6,58 (0,064) ^{c,e} ; N = 230 ^f	-1,84	0,126%; 95%-KI: [-0,002; 0,254] ^c
NPH-Insulin	8,51 (0,76); N = 238	6,46 (0,063) ^{c,e} ; N = 232 ^f	-1,90	
1659				
Detemir	8,85 (0,87); N = 124	7,83 (1,10); N = 124	-1,01 (0,089); N = 122	-0.02%; 95%-KI: [-0,261, 0,217] <i>p</i> = 0,8562 ^g
NPH-Insulin	8,78 (0,96); N = 146	7,81(1,02); N = 146	-0,99 (0,082); N = 145	

(Fortsetzung)

Tabelle 32: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

- a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar oder nicht anders vermerkt.
- b: Alle Angaben, sofern vorhanden, für ITT-Population; Vorzeichen ggf. angepasst.
- c: Standardfehler.
- d: Adjustiert für Zentrum, vorherige Behandlung und HbA1c-Baselinewert.
- e: Adjustiert für additive OAD-Behandlung, Land und HbA1c-Baselinewert.
- f: Patienten, die nicht mindestens 12 Wochen behandelt worden waren, wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.
- g: Adjustiert für HbA1c-Baselinewert.

KI: Konfidenzintervall. N: Patientenzahl.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Die Studienberichte der direkten Vergleichsstudien zu Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (1373, 1431 und 2175) boten ausreichend transparente Informationen zum Effekt der jeweiligen Blutzucker senkenden Behandlung auf den HbA1c-Wert. Alle Studien waren auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin ausgelegt. Eine Differenz von 0,4% des mittleren HbA1c-Wertes zu Studienende war im Vorfeld jeweils als Nichtunterlegenheitsgrenze festgelegt worden.

Tabelle 33 zeigt die Ergebnisse bezüglich des HbA1c-Wertes in den einzelnen Studien.

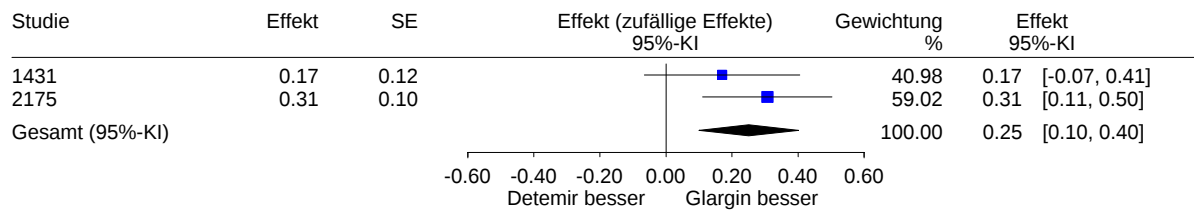
Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin“

In Studie 1373 kam es in beiden Behandlungsgruppen zu der gleichen Absenkung des HbA1c um jeweils 1,45%, und die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin, gemessen anhand der vorab definierten Grenze, wurde nachgewiesen. Das 95%-Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied liegt komplett innerhalb des klinischen Irrelevanzbereiches. In dieser Studie war in der Insulin-Detemir-Gruppe ein Wechsel von einer einmal zu einer zweimal täglichen Gabe des Basalinsulins möglich. Weder beim Vergleich Insulin Detemir einmal täglich vs. Insulin Glargin noch beim Vergleich Insulin Detemir zweimal täglich vs. Insulin Glargin zeigte sich ein vom Gesamtergebnis abweichendes Ergebnis.

Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

In den Studien 1431 und 2175 kam es jeweils in der Insulin-Detemir-Gruppe zu einer geringeren Absenkung des HbA1c-Wertes als in der Insulin-Glargin-Gruppe, wobei die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin in Studie 1431 gezeigt werden konnte, in Studie 2175 jedoch nicht. Eine Zusammenfassung dieser beiden Studien in einer Meta-Analyse zeigte eine zwar statistisch signifikante Unterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin, das Konfidenzintervall liegt aber komplett innerhalb der Grenzen der klinischen Irrelevanz (Abbildung 13). Obwohl in beiden Studien die Umstellung von Insulin Detemir von einer einmal täglich abendlichen Gabe auf eine zweimal tägliche Gabe abends und morgens möglich war, fand sich eine diesbezügliche separate Auswertung nur für Studie 2175. Hier zeigte sich kein von der Gesamtgruppe abweichendes Ergebnis.

Detemir vs. Glargin
HbA1c (%) zu Studienende
Distanzmaß: absolute Differenz



Heterogenität: $Q=0.77$, $df=1$ ($p=0.380$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=3.27 ($p=0.001$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 13: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends und in Kombination Insulin Aspart und ggf. OAD; HbA1c (%) zu Studienende.

Adjustierte Ergebnisse für ITT-Population. Die jeweiligen Werte für den Standardfehler wurden aus den angegebenen Konfidenzintervallen berechnet.

Tabelle 33: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Beginn ^a	12 Monate ^a	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) ^a	Gruppenunterschied zu Studienende (Detemir – Glargin) ^b
Detemir vs. Glargin				
1373				
Detemir ^c	8,64 (0,78); N = 291	7,16 (0,078) ^d ; N = 268 ^c	-1,45	0,045%; 95%-KI: [-0,114; 0,205] ^d
Glargin	8,62 (0,77); N = 291	7,12 (0,078) ^d ; N = 275 ^e	-1,45	
1431				
Detemir	8,6 (1,0); N = 214	7,2 (0,1) ^d ; N = 196	-1,52	0,17%; 95%-KI [-0,07; 0,40] ^f
Glargin	8,8 (1,1); N = 105	7,0 (0,1) ^d ; N = 97	-1,68	
2175				
Detemir	8,4 (1,0); N = 254	7,33 (0,1) ^d ; N = 251	-1,07 ^g	0,307; 95%-KI [0,1023; 0,5109] p = 0,0035 ^h
Glargin	8,4 (1,0); N = 131	7,02 (0,1) ^d ; N = 128	-1,38 ^g	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

- a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.
- b: Angaben für ITT-Population; p-Werte für den Test auf Überlegenheit..
- c Wechsel von einmaliger Gabe auf zweimalige Gabe war möglich. HbA1c nach 12 Monaten in den verschiedenen Subgruppen als Mittelwert (SE) aus dem ANOVA-Modell: Detemir einmal täglich vs. Glargin: 7,12 (0,11) [D1x] vs. 7,06 (0,08) [G]; Differenz zu Studienende (Detemir – Glargin): 0,061; 95%-KI: [-0,142; 0,263]. Detemir zweimal täglich vs. Glargin: 7,06 (0,10) [D2x] vs. 7,05 (0,08) [G]; Differenz zu Studienende (Detemir – Glargin): 0,003; 95%-KI: [-0,189; 0,195].
- d: Adjustiert für Region, vorherige OAD-Behandlung und HbA1c-Baselinewert.
- e: Patienten, die nicht mindestens 12 Wochen behandelt worden waren, wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.
- f: Die obere Konfidenzgrenze betrug 0,3968, somit wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin gezeigt.
Adjustiert für Land, vorherige Insulinbehandlung und HbA1c-Baselinewert.
- g: Berechnet aus den Angaben zu Studienbeginn und -ende.
- h: Adjustiert für OAD-Behandlung vor der Studie, Glitazon-Behandlung vor der Studie und HbA1c-Baselinewert.

KI: Konfidenzintervall. SE: Standardfehler. [D]: Detemir. [D1x]: Detemir einmal täglich. [D2x]: Detemir zweimal täglich. [G]: Glargin.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.

5.3.4.2 Definition einer Hypoglykämie

In keiner der eingeschlossenen Studien waren die Behandelnden oder die Patienten bezüglich der Blutzucker senkenden Behandlung verblindet. Die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse hängt daher in hohem Maße davon ab, ob und in welchem Umfang die Definition für ein hypoglykämisches Ereignis Spielraum für gewollte oder ungewollte Einflussnahme lässt. Eine mögliche Maßnahme zur Minimierung der Verzerrung durch gezielte Einflussnahme ist z.B. die verblindete Erhebung der Endpunkte vonseiten einer unabhängigen Stelle. Dies gilt umso mehr, wenn die Symptome unspezifisch sind und die Hypoglykämie nicht derart schwerwiegend ist, dass eine spezifische Behandlung durch Dritte erforderlich wird. Das Kriterium „Fremdhilfe erfordernd“ als anamnestische Angabe allein ist bei der Definition schwerwiegender Hypoglykämien allerdings ebenfalls für subjektive Einflussnahme anfällig, da hierunter z.B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte. Alle Angaben zu Hypoglykämien in den eingeschlossenen Studien beruhen auf Angaben von Patienten, die ihre Symptome jeweils unterschiedlich wahrnehmen können. Die Definition für schwere Hypoglykämien, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen, lässt hingegen weniger Spielraum für eine subjektive Interpretation.

In Tabelle 34 bis Tabelle 36 ist die in den jeweiligen Studien angewandte Definition eines hypoglykämischen Ereignisses dargestellt und hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für systematische Verzerrungen bewertet. Es ließ sich in fast keiner Studie erkennen, dass Anstrengungen zur Minimierung einer systematischen Ergebnisverzerrung, z.B. mittels unabhängiger Validierung der Ereignisse, unternommen wurden, sodass in allen Studien auch die Ergebnisse der schweren Hypoglykämien anfällig waren.

In fast allen Studien fanden sich jedoch Angaben zu hypoglykämischen Ereignissen, die gleichzeitig mindestens eines der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllten. Diese im Folgenden als „schwerwiegende Hypoglykämien“ bezeichneten Ereignisse können im Vergleich zu den anderen Definitionen für Hypoglykämien als verzerrungsarm angesehen werden, da die Möglichkeit der Ergebnisverzerrung, z.B. durch subjektive Einschätzungen des Patienten, weitestgehend minimiert wurde.

Tabelle 34: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Glargin vs. NPH-Insulin		
3002	<u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Blutzuckerselbstmessung < 50 mg/dl^a <u>asymptomatisch</u>: Blutzuckerselbstmessung < 50 mg/dl ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome <u>schwer</u>^b: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe erfordernd und Blutzucker < 50 mg/dl oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydrataufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon <u>schwerwiegend</u>: hypoglykämische Ereignisse, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllten <u>nächtlich</u>: während des Schlafes, nach abendlicher Insulininjektion und vor dem Aufstehen, d.h. vor der morgendlichen Blutzuckermessung und vor der morgendlichen Insulininjektion^c, ohne zwingende Bestätigung durch Blutzuckerselbstmessung	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
3006	<u>symptomatisch</u>: wie Studie 3002^d <u>asymptomatisch</u>: wie Studie 3002 <u>schwer</u>^b: wie Studie 3002 <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002 <u>nächtlich</u>: während des Schlafes, nach abendlicher Injektion und vor dem Aufstehen, d.h. vor der morgendlichen Blutzuckermessung und vor der morgendlichen Injektion^c	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
3102	<u>generell</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome^f <u>schwer</u>^b: Fremdhilfe erfordernd und Blutzuckermessung < 50 mg/dl oder Erholung nach oraler Zuckerzufuhr, Gabe von Glukose oder Glukagon i.v. <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002 <u>nächtlich</u>: während des Schlafes nach abendlicher Injektion und vor dem Aufstehen am Morgen (18.00 – 9.00 Uhr)	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
4001	<u>generell</u>: symptomatische oder asymptomatische Hypoglykämie und Blutzuckerselbstmessung $< 75 \text{ mg/dl}^{\text{g, h}}$ <u>leicht</u>: Blutzuckerselbstmessung $50\text{-}75 \text{ mg/dl}$ <u>moderat</u>: Blutzuckerselbstmessung $< 50 \text{ mg/dl}$ <u>schwer</u>^{b,i}: wie Studie 3002 <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002 <u>nächtlich</u>: wie generell, während des Schlafes nach der abendlichen Insulininjektion und <i>vor dem Aufstehen am Morgen, d.h. vor der morgendlichen Blutzuckermessung und vor der morgendlichen Injektion</i> <u>nicht schwere Hypoglykämie</u>: jede Hypoglykämie, die nicht die Kriterien der schweren Hypoglykämie erfüllt	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
4002	<u>generell</u>: Hypoglykämien-assoziierte Symptome sowohl mit als auch ohne <i>Plasmaglukose</i> $< 72 \text{ mg/dl}$ <u>schwer</u>^b: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, Fremdhilfe erforderlich und <i>Plasmaglukose</i> $< 56 \text{ mg/dl}$ oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydratzufuhr, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002 <u>nächtlich</u>: wie generell, nach der abendlichen Insulininjektion und vor dem Frühstück, <i>der morgendlichen Plasmaglukosemessung und der morgendlichen OAD-Einnahme</i>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
4012	<u>generell</u>: <i>symptomatische oder asymptomatische Hypoglykämien, beobachtet durch den Untersucher^j, berichtet durch den Patienten oder bestätigt durch Blutzuckermessung</i> <u>leicht</u>: wie Studie 4001 <u>moderat</u>: wie Studie 4001 <u>schwer</u>^b: wie Studie 3002 <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002 <u>nächtlich</u>: wie generell, zwischen Schlafengehen nach der Abendinjektion und Aufstehen am Morgen	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
4013	<u>generell</u>: symptomatische^k oder asymptomatische Hypoglykämie und Blutzuckerselbstmessung $< 75 \text{ mg/dl}^{\text{h,l}}$ <u>leicht</u>: wie Studie 4001 <u>moderat</u>: wie Studie 4001 <u>schwer</u>^b: wie Studie 3002 <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002 <u>nächtlich</u>: wie Studie 4012	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
6001	<u>generell</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, die durch Blutzuckerselbstmessung ≤ 50 mg/dl bestätigt wurden <u>schwer</u>^b: wie Studie 3002 <u>nächtlich</u>: 1. Plasmaglukose $< 3,5$ mmol/l, gemessen in einem 8-Punkte-24-Stunden-Plasmaglukose-Profil, das alle 2 bis 6 Wochen erstellt wurde 2. wie generell, zwischen Schlafengehen nach der Abendinjektion und vor dem Aufstehen am Morgen (vor der morgendlichen Messung des Nüchternblutzuckers)	möglich, auch für schwere Hypoglykämien, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
a: Widersprüchliche Angaben in den Publikationen von Massi Benedetti und Yki-Järvinen. b: Im Studienbericht als „severe“ angegeben. c: NPH-Insulin und Insulin Glargin wurden nur abends gegeben. d: Diskrepante Angaben zu Rosenstock 2001. e: Unklar, ob alle oder nur symptomatische Hypoglykämien erfasst wurden, sowie unklar, ob eine Bestätigung durch eine Blutzuckerselbstmessung erforderlich war. f: Unklar, ob eine Bestätigung durch eine Blutzuckerselbstmessung erforderlich war. Laut Studienbericht trugen die Patienten bei Erfahren eines hypoglykämischen Ereignisses u.a. ihren Blutzuckerwert in das Patiententagebuch ein. Allerdings sind für generelle Hypoglykämien keine Grenzwerte für den Blutzucker angegeben. g: Die Angaben bei Fritsche 2003 lassen 2 Interpretationen zu: 1. entweder Symptome oder Blutzuckerselbstmessung < 75 mg/dl ohne Symptome. 2. Blutzuckerselbstmessung < 75 mg/dl symptomatisch oder asymptomatisch. Die Angaben im Studienbericht lassen Letzteres vermuten. h: Die Symptome wurden vor der Datenauswertung in einem verblindeten Review-Meeting geprüft. i: Definition in Übereinstimmung mit Studienprotokoll. Eine weitere Definition (nach statistischem Analyseplan) für schwere Hypoglykämien schließt Ereignisse ein, bei denen „schwer“ auf dem Dokumentationsformblatt vermerkt wurde. j: Es fanden sich keine separaten Angaben zu selbst- und fremdbeobachteten Hypoglykämieraten. k: Bei Eliaschewitz 2006 ist auch eine Definition für symptomatische, durch Blutzuckermessung bestätigte Hypoglykämien angegeben. l: Aus den Unterlagen nicht sicher ableitbar, ob Blutzuckerbestätigung obligatorisch. k.A.: keine Angaben. i.m.: intramuskulär. i.v.: intravenös. s.c.: subkutan. ZNS: zentrales Nervensystem. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.		

Tabelle 35: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Detemir vs. NPH-Insulin		
1336	<u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie assoziierte Symptome <i>ohne</i> Blutzuckerbestätigung oder Blutzuckerselbstmessung $\leq 50 \text{ mg/dl}^a$ <u>leicht</u>: Hypoglykämie assoziierte Symptome, keine Fremdhilfe erfordernd und Blutzuckerselbstmessung $< 50 \text{ mg/dl}$ oder jede asymptomatische Blutzuckerselbstmessung $< 50 \text{ mg/dl}^a$ <u>schwer</u>^b: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe erfordernd und Blutzuckerselbstmessung $< 50 \text{ mg/dl}$ oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydratzufuhr, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon^a <u>schwerwiegend</u>: hypoglykämische Ereignisse, die gleichzeitig mindestens einem Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprechen <u>nächtlich</u>: jedes hypoglykämische Ereignis zwischen 23.00 und 6.00 Uhr auftretend	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
1337	<u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie assoziierte Symptome <i>ohne</i> Blutzuckerbestätigung <u>leicht</u>: wie Studie 1336 <u>schwer</u>^b: wie Studie 1336 <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 1336 <u>nächtlich</u>: wie Studie 1336	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
1530	<u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie assoziierte Symptome mit oder ohne Plasmaglukoseselbstmessung $\geq 56 \text{ mg/dl}^c$ <u>leicht</u>: keine Fremdhilfe erfordernd und Plasmaglukoseselbstmessung $< 56 \text{ mg/dl}^{c,d}$ <u>schwer</u>^b: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe bei Nahrungsaufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon erfordernd <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 1336 <u>nächtlich</u>: wie Studie 1336	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
1659	<u>symptomatisch</u>: Selbsthilfe möglich und Plasmaglukoseselbstmessung > 56 mg/dl oder nicht verfügbar <u>leicht</u>: Selbsthilfe möglich und Plasmaglukoseselbstmessung < 56 mg/dl <u>schwer</u>^b: Fremdhilfe bei Nahrungsaufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon wegen schwerer ZNS-Symptome im Zusammenhang mit Hypoglykämie-assoziierten Symptomen <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 1336 <u>nächtlich</u>: wie Studie 1336	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
a: Diskrepante Angaben zu Haak 2005. b: Im Studienbericht als „major“ angegeben. c: Plasmaglukosewert von 56 mg/dl entspricht einem Blutzuckerwert von 50 mg/dl. d: Diskrepante Angaben zu Hermansen 2006. i.v.: intravenös. ZNS: zentrales Nervensystem. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.		

Tabelle 36: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Detemir vs. Glargin		
1373	<u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit oder ohne Plasmaglukoseselbstmessung ≥ 56 mg/dl^a <u>leicht</u>: keine Fremdhilfe erforderlich und Plasmaglukoseselbstmessung < 56 mg/dl^a <u>schwer</u>^b: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe bei Nahrungsaufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon erforderlich <u>schwerwiegend</u>: hypoglykämische Ereignisse, die gleichzeitig mindestens einem Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprechen <u>nächtlich</u>: zwischen 23.00 und 6.00 Uhr auftretend	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
1431	<u>symptomatisch</u>: wie Studie 1373 <u>leicht</u>: wie Studie 1373 <u>schwer</u>: Fremdhilfe für Nahrungsaufnahme, Gabe von Glukose^c i.v. oder Glukagon^c aufgrund schwerer ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis <u>schwerwiegend</u>: wie Studie 1373 <u>nächtlich</u>: wie Studie 1373	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
2175	Die Definitionen entsprechen denen der Studie 1431.	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
a: Plasmaglukosewert von 56 mg/dl entspricht einem Blutzuckerwert von 50 mg/dl. b: Im Studienbericht als „major“ angegeben. c: 25 ml 50% Dextroselösung i.v. oder 1 mg Glukagon i.m. oder s.c. i.v.: intravenös. i.m.: intramuskulär. s.c.: subkutan. ZNS: zentrales Nervensystem. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.		

5.3.4.3 Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

Die Definition schwerer Hypoglykämien, die laut Publikationen und Studienberichten als „severe“ bzw. „major“ bezeichnet wurden, unterschied sich in den einzelnen Studien nur geringfügig und ist eingehend für jede Studie in Tabelle 34 bis Tabelle 36 erläutert.

In allen Studien war die schwere Hypoglykämie durch die Erfordernis von Fremdhilfe gekennzeichnet, wobei für keine Studie angegeben war, inwieweit die Einschätzung des Schweregrades ausschließlich auf anamnestischen Patientenangaben beruhte oder ob zusätzlich eine nachträgliche Validierung durch externe Gutachter erfolgte. In allen Studien beinhaltete die Definition für schwere Hypoglykämien auch den für Verzerrungen eher anfälligen Fall einer Fremdhilfe bei oraler Glukoseaufnahme sowie den weniger anfälligen Fall einer Fremdhilfe durch parenterale Glukagon- oder Glukosegabe. Es fanden sich jedoch nur für Studie 3002 getrennte Angaben für Patienten, die eine intravenöse Gabe von Glukose infolge einer Hypoglykämie erhalten hatten.

Da sich für fast alle Studien Angaben zu Hypoglykämien fanden, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* erfüllten, und diese einer relativ niedrigen Ergebnisunsicherheit unterliegen, werden diese, im Folgenden als „schwerwiegende Hypoglykämien“ bezeichnet, ebenfalls dargestellt.

Die Häufigkeit schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien war in allen Studien als sekundäres oder weiteres Zielkriterium definiert. Die Ergebnisse werden im Folgenden für die 3 Behandlungsvergleiche (Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und Insulin Detemir vs. Insulin Glargin) nacheinander dargestellt.

* Allgemein gebräuchliche Definition [65]:

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis unabhängig von der Dosis, das

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden / Behinderungen führt oder
- eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

In fast allen Publikationen der Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurde über Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis berichtet. Für die Studie 3002 wurden diese Informationen dem Studienbericht entnommen. Angaben zu Ereignisraten fanden sich nur in den Publikationen Fritsche 2003 und Eliaschewitz 2006 zu den Studien 4001 und 4013. Für alle Studien wurden Informationen über die Gesamtzahl der schweren hypoglykämischen Ereignisse und den Anteil Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie berichtet.

Die Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Schwere Hypoglykämien ^a			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis ^b
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
Glargin vs. NPH-Insulin				
3002	5 (1,7%) [G] vs. 3 (1,1%) [NPH]; <i>p</i> = 0,5010	k.A.	5 [G] vs. 3 [NPH]; p: k.A. Glukose i.v.: 1 (0,2%) [G] vs. 2 (0,4%) [NPH]; p: k.A.	2 (0,9%) [G] vs. 2 (1,0%) [NPH] ^c ; p = 0,9775 ^d
3006	1 (0,4%) [G] vs. 6 (2,3%) [NPH]; p = 0,0581	k.A.	3 [G] vs. 6 [NPH]; p: k.A.	2 (0,8%) [G] vs. 6 (2,3%) [NPH]; <i>p</i> = 0,1681
Subgruppe 1 ^e	0 (0%) [G] vs. 1 (2%) [NPH]; <i>p</i> = 0,3173	k.A.	0 [G] vs. 1 [NPH]; p: k.A.	0 (0,0%) [G] vs. 1 (2,1%) [NPH]; <i>p</i> = 0,3173
Subgruppe 2 ^f	1 (0,5%) [G] vs. 5 (2,4%) [NPH]; <i>p</i> = 0,1239	k.A.	3 [G] vs. 5 [NPH]; p: k.A.	2 (1,0%) [G] vs. 5 (2,4%) [NPH]; <i>p</i> = 0,3176

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Schwere Hypoglykämien ^a			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis ^b
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
3102	2 (1,4%) [G] vs. 0 (0%) [NPH] ^g ; p = 0,1547 ^d	k.A.	2 [G] vs. 0 [NPH] ^g ; p: k.A.	0 (0,0%) [G] vs. 0 (0,0%) [NPH]
4001 ^h	5 (2,1%) [G] morgens vs. 4 (1,8%) [G] abends vs. 6 (2,6%) [NPH] ⁱ ; G morgens vs. NPH: p = 0,7386 ^d G abends vs. NPH: p = 0,5500 ^d	5,5 [G] morgens vs. 3,8 [G] abends vs. 12,2 [NPH] ^j ; p: k.A.	6 [G] morgens vs. 5 [G] abends vs. 13 [NPH] ^k ; p = 0,512	3 (1,3%) [G] morgens vs. 1 (0,4%) [G] abends vs. 0 (0,0%) [NPH]; G morgens vs. NPH: p = 0,0849 ^d G abends vs. NPH: p = 0,3105 ^d
4002	9 (2,5%) [G] vs. 7 (1,8%) [NPH]; p = 0,5563	k.A.	14 [G] vs. 9 [NPH]; p: k.A.	9 (2,5%) [G] vs. 7 (1,8%) [NPH]; p = 0,5563
4012	5 (2,3%) [G] vs. 16 (7,2%) [NPH]; p = 0,0155	k.A.	5 [G] vs. 28 [NPH]; p = 0,0257	0 (0,0%) [G] vs. 2 (0,9%) [NPH]; p = 0,1582 ^d
4013	6 (2,6%) [G] vs. 11 (4,4%) [NPH]; p = 0,303	0,1 [G] vs. 0,2 [NPH]; p = 0,369	7 [G] vs. 18 [NPH]; p = 0,291	0 (0,0%) [G] vs. 0 (0,0%) [NPH] ^l
6001	0 (0%) [G] vs. 0 (0%) [NPH]	0 [G] vs. 0 [NPH]	0 [G] vs. 0 [NPH]	0 (0,0%) [G] vs. 0 (0,0%) [NPH] ^l

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: „Schwer“: wie in der Studie definiert.
- b: „Schwerwiegend“: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Sicherheitsevaluation.
- c: Diskrepante Angaben in EOT-Tables und Kerntext des Studienberichtes. Laut End-of-Text-Tables 1 (0,3%) [G] vs. 2 (0,6%) [NPH], $p = 0,5517$.
- d: Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test.
- e: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004.
- f: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin, aus der Gesamtgruppe Studie 3006.
- g: Es ist unklar, ob sich der in der Publikation angegebene p-Wert ($p = 0,4985$) auf die Patienten mit Ereignissen oder die Ereignisse selbst bezieht.
- h: 2 Definitionen für schwere Hypoglykämien.
- i: Im Studienbericht ist eine zusätzliche Definition (nach statistischem Analyseplan) für schwere Hypoglykämien angegeben. Siehe dafür Tabelle 34. Laut dieser Definition ergeben sich folgende Zahlen: 11 (4,6%) [G] morgens vs. 4 (1,8%) [G] abends vs. 15 (6,4%) [NPH]; $p = 0,044$. G morgens vs. NPH: $p = 0,373$; G abends vs. NPH: $p = 0,013$.
- j: Angaben beziehen sich auf Ereignisse pro 100 Patientenjahre.
- k: Laut der anderen Definition für schwere Hypoglykämien kam es zu folgender Anzahl an Ereignissen: 14 [G] morgens vs. 5 [G] abends vs. 23 [NPH]; $p = 0,118$.
- l: Die jeweiligen Ursachen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren im Studienbericht angegeben. Darunter befanden sich keine Hypoglykämien.
- [G]: Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall.
- kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

Bezüglich der Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis zeigte sich, bezogen auf die Einzelstudien, in Studie 4012 ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zu Gunsten von Insulin Glargin. Die Ergebnisse der anderen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich dieses Endpunktes. In der Meta-Analyse der Studien 3002, 4001(A), 4002, 4012, 4013 und 6001, in denen jeweils Insulin Glargin oder NPH-Insulin einmal täglich abends und in Kombination mit OAD gegeben wurde, zeigt der Gesamtschätzer zwar einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Unterschied zu Gunsten der Behandlung mit Insulin Glargin. Zwischen den Studien zeigt sich eine moderate Heterogenität ($I^2 = 30,5\%$; Abbildung 14). Daraufhin wurden verschiedene mögliche Einflüsse auf die Heterogenität der Meta-Analyse untersucht. Um den Einfluss der Studiendauer abzuschätzen, wurde eine weitere Meta-Analyse der aus diesem Pool stammenden 6-monatigen Studien 4001(A), 4002, 4012 und 4013 durchgeführt, die zu einem ähnlichen Ergebnis mit ähnlich hoher Heterogenität führte ($I^2 = 30,6\%$; Abbildung 15). Die Betrachtung der Subgruppe der Studien, die ausschließlich oder überwiegend Sulfonylharnstoff als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung verwendeten, zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bez. der schweren hypoglykämischen Ereignisse.

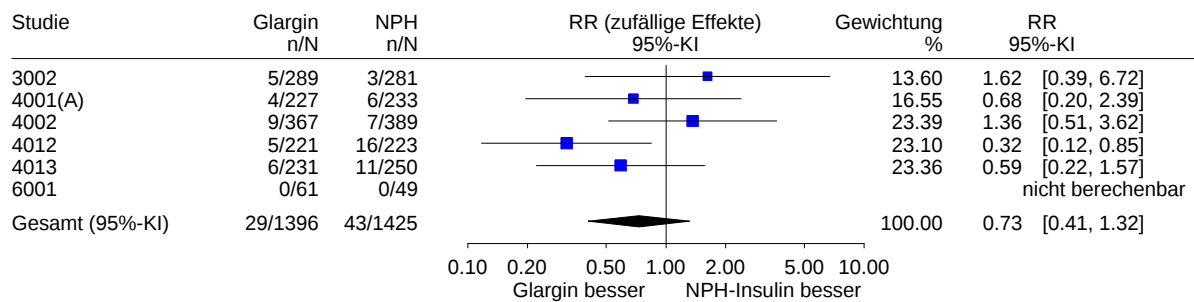
Die Ergebnisse der Ereignisraten pro Patientenjahr zeigten in der Studie 4001 eine numerische Auffälligkeit zu Gunsten der beiden Behandlungsgruppen unter Insulin Glargin. Angaben zur Signifikanz fanden sich nicht. In den anderen Studien fanden sich entweder keine Angaben zu diesem Parameter (Studie 3002, 4002, 4012) oder es fanden sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Studie 4013, 6001). Bezüglich der Ergebnisse zur Gesamtzahl der schweren hypoglykämischen Ereignisse zeigte sich ein heterogenes Bild. Während sich in der Studie 4002 ein numerischer Unterschied zu Ungunsten von Insulin Glargin fand, zeigten die übrigen Studien numerisch auffällige Unterschiede zu Gunsten von Insulin Glargin. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bezüglich der Gesamtzahl der schweren Hypoglykämien zu Gunsten von Insulin Glargin für die Studie 4012 berichtet. Dies bestätigt das Ergebnis dieser Studie zum Endpunkt „Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis“. Zu Studie 3002 fanden sich Angaben zu der Anzahl der Patienten, die mindestens einmal aufgrund einer Hypoglykämie mit einer intravenösen Gabe von Glukose behandelt worden waren. Hier zeigten sich keine Auffälligkeiten zwischen den Behandlungsgruppen.

Angaben zu schwerwiegenden Hypoglykämien (also solchen, die im Rahmen der Sicherheitsevaluation als „schwerwiegend“ klassifiziert wurden) fanden sich für alle Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD. Eine Meta-Analyse dieser Studien (3002, 4001 (A), 4012, 4013 und

6001) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 16).

Zusammenfassend zeigte sich für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich und in Kombination mit OAD, kein Hinweis auf eine Überlegenheit einer der Therapieoptionen bez. schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien.

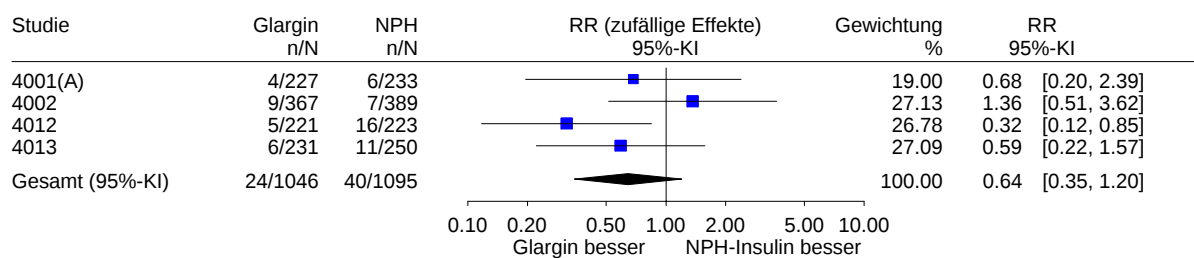
Glargin vs. NPH-Insulin
Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=5.75$, $df=4$ ($p=0.218$), $I^2=30.5\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.05 ($p=0.295$), $\tau^2=0.137$

Abbildung 14: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien

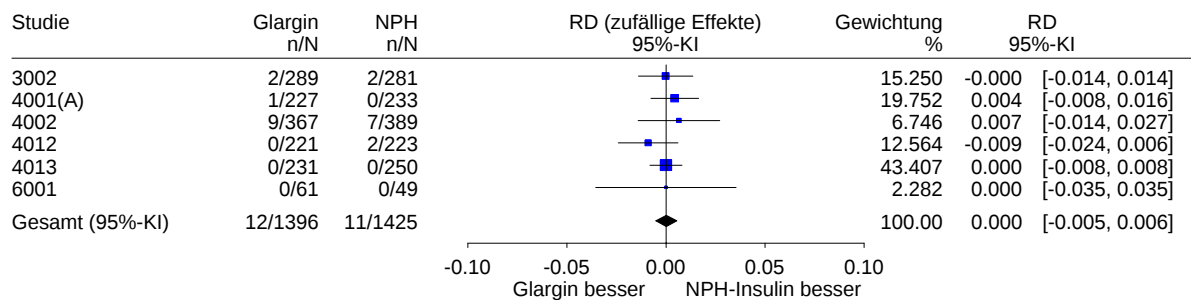
Glargin vs. NPH-Insulin
Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=4.32$, $df=3$ ($p=0.229$), $I^2=30.6\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.38 ($p=0.166$), $\tau^2=0.123$

Abbildung 15: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien; Studien mit einer Behandlungsdauer von 6 Monaten (Sensitivitätsanalyse)

Glargin vs. NPH-Insulin
Anteil Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien
Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität: $Q=2.33$, $df=5$ ($p=0.801$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.07 ($p=0.943$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 16: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien

In der einzigen Studie zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich morgens und in Kombination mit OAD, Studie 3102, hatten insgesamt nur 2 Patienten (beide Insulin Glargin) eine schwere Hypoglykämie. Demnach zeigten sich weder für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie noch für die Gesamtzahl der schweren hypoglykämischen Ereignisse numerisch auffällige oder statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Einschätzung beruht jedoch auf wenigen Informationen. Schwerwiegende Hypoglykämien traten in keiner der Behandlungsgruppen auf.

In Studie 4001 zeigte sich für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf das Auftreten von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien.

Therapieschema „Kurzwirksames Insulin mahlzeitenbezogen plus Basalinsulingabe“

In Studie 3006 zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin zweimal täglich, jeweils in Kombination mit Normalinsulin, zeigte sich sowohl in Bezug auf das Auftreten sowohl schwerer als auch schwerwiegender Hypoglykämien ein höherer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis unter Insulin Glargin. Für keinen Parameter war der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch statistisch signifikant.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Informationen zu schweren sowie schwerwiegenden Hypoglykämien fanden sich nur in den Studienberichten zu den Studien dieser Fragestellung. Für alle 4 Studien fanden sich Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie, zur Zahl der schweren Hypoglykämien insgesamt sowie zur Zahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Rahmen der Sicherheitsevaluation. Für die Studie 1530 war zusätzlich die Rate schwerer Hypoglykämien in Ereignissen pro Patientenjahr angegeben. Tabelle 38 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

In der Studie 1337 traten insgesamt nur 2 schwere hypoglykämische Ereignisse bei einem Patienten unter NPH-Insulin auf. Auf der Grundlage dieser wenigen Ereignisse ergaben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bez. schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer mehrmals täglichen Basalinsulingabe“

In der Studie 1530, in der Insulin Detemir in zweimal täglicher Gabe mit NPH-Insulin in einmal täglicher Gabe, jeweils in Kombination mit OAD, verglichen wurde, fanden sich numerisch auffällige Unterschiede (mehr Ereignisse unter NPH-Insulin), wobei jedoch keine Angaben zur statistischen Signifikanz gemacht wurden. Die eigene Signifikanzberechnung mittels χ^2 -Test zeigte bez. schwerer Hypoglykämien einen Wert von $p = 0,0577$, bez. schwerwiegender Hypoglykämien von $p = 0,0249$.

Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

In der Studie 1336 war der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien unter Insulin Detemir ein- bzw. zweimal täglich abends in Kombination mit Insulin Aspart statistisch signifikant geringer als unter NPH-Insulin ein- bzw. zweimal täglich abends in gleicher Kombination bei insgesamt allerdings geringen Raten. Bezüglich der Patienten mit schweren Hypoglykämien zeigten sich keine auffälligen oder statistisch signifikanten Unterschiede. Es ereigneten sich jedoch numerisch auffällig mehr schwere Hypoglykämien unter NPH-Insulin, jedoch ohne Angabe zur statistischen Signifikanz.

In der Studie 1659 zeigten sich für keinen der Parameter numerische oder statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt sehr geringen Raten an schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien.

Tabelle 38: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Schwere Hypoglykämien ^a			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis ^b
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
Detemir vs. NPH-Insulin				
1336 ^c	6 (1,8%) [D] vs. 3 (1,9%) [NPH]; p = 0,9558 ^d	k.A.	7 [D] vs. 8 [NPH]; p: k.A.	0 (0,0%) [D] vs. 2 (1,2%) [NPH]; p = 0,0410 ^d
1337 ^c	0 (0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,1615 ^d	k.A.	0 [D] vs. 2 [NPH]; p: k.A.	0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,1615 ^d
1530	1 (0,4%) [D] vs. 6 (2,5%) [NPH]; p = 0,0577 ^d	0,01 [D] vs. 0,08 [NPH]; p: k.A.	1 [D] vs. 8 [NPH]; p: k.A.	0 (0,0%) [D] vs. 5 (2,1%) [NPH]; p = 0,0249 ^d
1659	0 (0 %) [D] vs. 2 (1,4%) [NPH]; p = 0,1890 ^d	k.A.	0 [D] vs. 3 [NPH]; p: k.A.	0 (0%) [D] vs. 0 (0%) [NPH]
a: „Schwer“: wie in der Studie definiert. b: „Schwerwiegend“: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Sicherheitsevaluation. c: 2:1-Randomisierung. d: Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test.				
[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.				

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

In den Studienberichten zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin fanden sich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämie, zur Gesamtzahl der schweren hypoglykämischen Ereignisse sowie für Studie 2175 die Rate der hypoglykämischen Ereignisse pro Patientenjahr.

Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht.

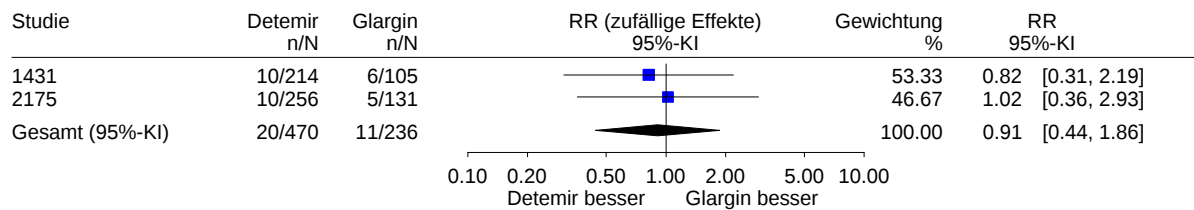
Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin“

In Studie 1373 zum Vergleich Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD, zeigte sich für keinen der Parameter ein statistisch signifikanter oder numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

Bezogen auf die im Verhältnis 2:1 randomisierten Einzelstudien 1431 und 2175 zeigte sich für keinen der Parameter eine numerische Auffälligkeit. In beiden Studien wurde Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich mit Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie verglichen, sodass eine Zusammenfassung der Studien in einer Meta-Analyse aus inhaltlicher Sicht sinnvoll ist. Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie zeigte diese ebenfalls keinen statistisch signifikanten oder numerisch auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 17). Bezüglich des Anteils der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie zeigte sich in der Meta-Analyse ein zwar numerisch auffälliger, aber aufgrund des insgesamt niedrigen Anteils der Patienten statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin Detemir (Abbildung 18).

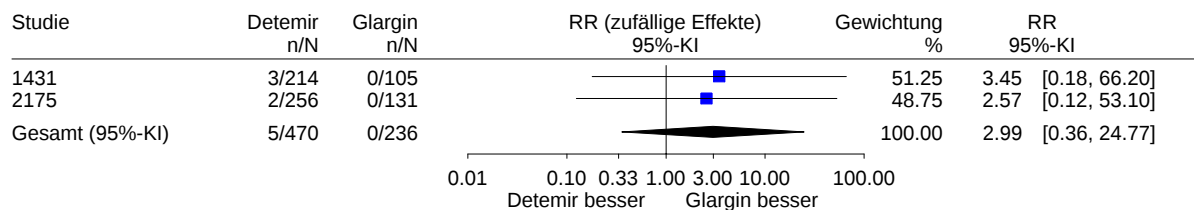
Detemir vs. Glargin
Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.09$, $df=1$ ($p=0.760$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.26 ($p=0.793$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 17: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten; Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien

Detemir vs. Glargin
Anteil Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$ ($p=0.891$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.01 ($p=0.310$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 18: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten; Anteil Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien

Tabelle 39: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Schwere Hypoglykämien ^a			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis ^b
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
Detemir vs. Glargin				
1373	5 (1,7%) [D] vs. 8 (2,7%) [G]; p = 0,4001 ^c	k.A.	9 [D] vs. 8 [G]; p: k.A.	2 (0,7%) [D] vs. 3 (1,0%) [G]; p = 0,6533 ^c
1431 ^d	10 (4,7%) [D] vs. 6 (5,7%) [G]; p = 0,6888 ^c	k.A.	17 [D] vs. 6 [G]; RR: 1,40; 95%-KI: [0,41; 4,76]; p=0,588 ^e	3 (1,4%) [D] vs. 1 (1,0%) [G]; p = 0,7346 ^c
2175 ^d	10 (3,9%) [D] vs. 5 (3,8%) [G]; p = 1,0000	0,09 [D] vs. 0,12 [G]; RR: 0.82 95%-KI [0,28; 2,36] p = 0,7094 ^f	11 [D] vs. 7 [G]; p: k.A.	2 (0,8%) [D] vs. 0 (0,0%) [G]; p = 0,3105 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

- a: „Schwer“: wie in der Studie definiert.
b: „Schwerwiegend“: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Sicherheitsevaluation.
c: Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test.
d: 2:1-Randomisierung.
e: Cox-Regression für wiederkehrende Ereignisse mit Gamma-Frailty-Modell.
f: Poisson-Regression.

k.A.: keine Angaben. [D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin.

kursiv: Angaben laut Studienbericht.

5.3.4.4 Schwere nächtliche Hypoglykämien

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Zu schweren nächtlichen Hypoglykämien fanden sich in den Studienberichten zu den Studien 3002, 3006, 3102, 4002 und 6001 Angaben zum Parameter „Patienten mit mindestens einem Ereignis“. Für die Studien 3002, 3006 und 4002 fanden sich zusätzlich Angaben zur Gesamtzahl der schweren nächtlichen Hypoglykämien. Die Definitionen für nächtliche Hypoglykämien waren in diesen 5 Studien recht unterschiedlich (siehe Tabelle 34). Während in den Studien 3002 und 3006 mit „während des Schlafes auftretend“, in der Studie 4002 mit „zwischen abendlicher Insulininjektion und dem Frühstück auftretend“ und in der Studie 6001 mit „zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend“ kein konkreter Erfassungszeitraum genannt wurde, war dieser in der Studie 3102 mit „zwischen 18.00 und 9.00 Uhr auftretend“ sehr weit gefasst. Eines der beiden erfassten Ereignisse in der Studie 3102 trat zwischen 18.00 und 19.00 Uhr auf und das andere zwischen 7.00 und 8.00 Uhr. Es ist somit fraglich, ob man die erfassten Ereignisse zu nächtlichen Hypoglykämien zählen kann.

In Tabelle 40 sind die Ergebnisse zu schweren nächtlichen Hypoglykämien dargestellt.

Tabelle 40: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt
Glargin vs. NPH-Insulin				
3002	„während des Schlafes auftretend“	2 (0,7%) [G] vs. 3 (1,1%) [NPH]; $p = 0,6389$	k.A.	2 [G] vs. 3 [NPH]; p: k.A.
3006	„während des Schlafes auftretend“	1 (0,4%) [G] vs. 2 (0,8%) [NPH]; $p = 0,4740$	k.A.	2 [G] vs. 2 [NPH]; p: k.A.
Subgruppe 1 ^a	wie Gesamtgruppe	0 (0,0%) [G] vs. 1 (2,1%) [NPH]; $p = 0,3173$	k.A.	0 [G] vs. 1 [NPH]; p: k.A.
Subgruppe 2 ^b	wie Gesamtgruppe	1 (0,5%) [G] vs. 1 (0,5%) [NPH]; $p = 0,9528$	k.A.	2 [G] vs. 1 [NPH]; p: k.A.
3102	zwischen 18.00 und 9.00 Uhr auftretend	2 (1,4%) [G] vs. 0 (0%) [NPH]; $p = 0,4985$	k.A.	2 ^c [G] vs. 0 [NPH]; p: k.A.
4001	„während des Schlafes auftretend“	k.A.	k.A.	k.A.
4002	zwischen abendlicher Insulininjektion und dem Frühstück auftretend	3 (0,8%) [G] vs. 5 (1,3%) [NPH]; $p = 0,5015$	k.A.	7 [G] vs. 7 [NPH]; p: k.A.

(Fortsetzung)

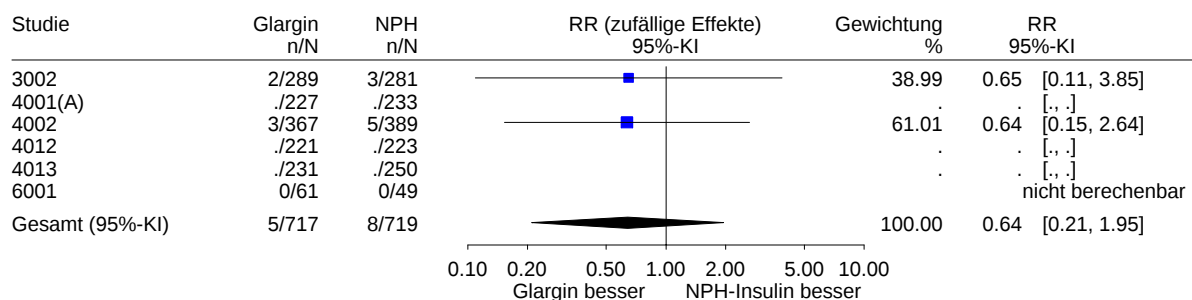
Tabelle 40 (Fortsetzung): Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt
4012	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	k.A.	k.A.	k.A.
4013	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	k.A.	k.A.	k.A.
6001	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	0 (0%) [G] vs. 0 (0%) [NPH]	k.A.	k.A.
a: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004. b: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich abends Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006. c: Ein Ereignis fand zwischen 18.00 und 19.00 Uhr und eines zwischen 07.00 und 08.00 Uhr statt. [G]: Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.				

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

Eine Meta-Analyse der Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD, zeigte aufgrund des sehr breiten Konfidenzintervalls keinen auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 19). Es ist jedoch zu beachten, dass nur für 3 der 6 Studien (3002, 4002 und 6001) und damit nur für ca. 51% der Patienten, die in diese 6 Studien eingeschlossen worden waren, Informationen zu diesem Endpunkt vorliegen. Es besteht hier die Möglichkeit, dass sich das Ergebnis bei Einschluss aller Daten ändern würde.

Glargin vs. NPH-Insulin
Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0$, $df=4$ ($p=1.000$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.78 ($p=0.433$), $\tau^2=0.000$

Anmerkung: Für Studien, zu denen keine Angaben zum Anteil der Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien vorlagen, wurde die Zahl der Ereignisse mit einem Punkt gekennzeichnet. Diese Studien gingen nicht in die Berechnung des gepoolten Schätzers und der Gesamtzahl der Patienten für jede Behandlungsgruppe ein. Insgesamt liegen für 49,1% der Patienten keine Informationen vor.

Abbildung 19: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten; Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien

Die Studie 3102 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich morgens und in Kombination mit OAD, ist separat zu betrachten. Der dort definierte Zeitraum für nächtliche Hypoglykämien war mit „18.00 bis 9.00 Uhr“ sehr weit gefasst. Insgesamt trat in dieser Studie nur bei 2 Patienten unter Insulin Glargin jeweils eine schwere nächtliche Hypoglykämie auf. Bei dieser geringen Ereignisrate zeigte sich kein statistisch signifikanter oder numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eines der Ereignisse trat zwischen 18.00 und 19.00 Uhr auf, das andere zwischen 7.00 und 8.00 Uhr. Daher ist darüber hinaus fraglich, ob die Einordnung dieser beiden Ereignisse als nächtliche Hypoglykämien sinnvoll ist.

Therapieschema „Kurzwirksames Insulin mahlzeitenbezogen plus Basalinsulingabe“

In Studie 3006 zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich abends, jeweils in Kombination mit Normalinsulin zu den Mahlzeiten, zeigte sich bei geringen Ereignisraten kein statistisch signifikanter oder numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Zu allen 4 Studien zu dieser Fragestellung fanden sich in den Studienberichten Angaben, sowohl zum Parameter „Patienten mit mindestens einer schweren nächtlichen Hypoglykämie“ als auch zum Parameter „Ereignisse gesamt“. Der Zeitraum für eine nächtliche Hypoglykämie war mit „zwischen 23.00 und 6.00 Uhr auftretend“ einheitlich und klar definiert.

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht.

Für beide erhobenen Parameter traten in keiner der Studien statistisch signifikante oder numerisch auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf, wobei in allen Studien geringe Raten auftraten. Damit zeigte sich für keines der untersuchten Therapieschemata ein Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Tabelle 41: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt
Detemir vs. NPH-Insulin				
1336 ^a	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	2 (0,6%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,9746 ^b	k.A.	2 [D] vs. 3 [NPH]; p: k.A.
1337 ^a	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,1615 ^b	k.A.	0 [D] vs. 1 [NPH]; p: k.A.
1530	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,4%) [NPH]; p = 0,3178 ^b	k.A.	0 [D] vs. 1 [NPH]; p: k.A.
1659	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,7%) [NPH]; p = 0,3539 ^b	k.A.	0 [D] vs. 1 [NPH]; p: k.A.
a: 2:1-Randomisierung. b: Eigene Berechnung mittels χ^2-Test. [D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.				

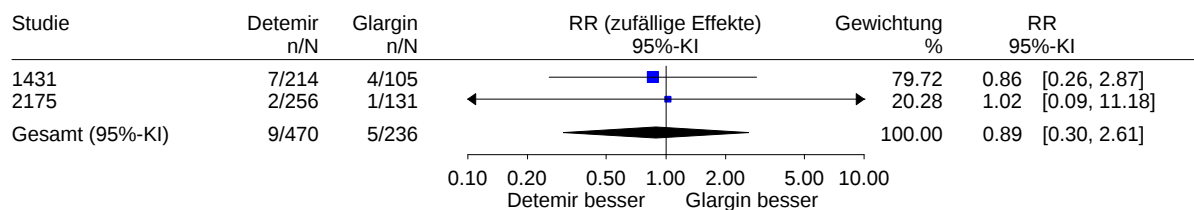
Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Für die 3 Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin fanden sich in den Studienberichten Angaben zu „Patienten mit mindestens einer schweren nächtlichen Hypoglykämie“ und den „Ereignissen insgesamt“. Zusätzlich dazu fanden sich für Studie 2175 Angaben zur Ereignisrate pro Patientenjahr. Auch bei diesen Studien war eine nächtliche Hypoglykämie als „zwischen 23.00 und 6.00 Uhr auftretend“ definiert.

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht.

In keiner der 3 Studien fanden sich numerisch auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Zusammenfassung der beiden Studien 1431 und 2175 zum Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“ in einer Meta-Analyse zeigte ebenfalls keine numerischen Auffälligkeiten zwischen den Behandlungsgruppen.

Detemir vs. Glargin
Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$ ($p=0.898$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.21 ($p=0.832$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 20: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten; Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien

Zusammenfassende Bewertung der schweren nächtlichen Hypoglykämien

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Daten bezüglich schwerer nächtlicher Hypoglykämien kein Hinweis auf einen Vorteil für eines der Insulinanaloga, weder gegenüber NPH-Insulin noch im Vergleich untereinander.

Tabelle 42: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt
Detemir vs. Glargin				
1373	<i>zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend</i>	3 (1,0%) [D] vs. 4 (1,4%) [G]; p = 0,7038 ^a	k.A.	5 [D] vs. 4 [G]; p: k.A.
1431 ^b	<i>zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend</i>	7 (3,3%) [D] vs. 4 (3,8%) [G]; p = 0,8044 ^a	k.A.	11 [D] vs. 4 [G]; RR: 1,35; 95%-KI [0,32; 5,76]; p = 0,685 ^c
2175	<i>zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend</i>	2 (0,8) [D] vs. 1 (0,8%) [G]; p = 1,0000	0,02 [D] vs. 0,03 [G]; RR: 0,52; 95%-KI [0,06; 4,59] p = 0,5560 ^d	2 [D] vs. 2 [G]; p: k.A.
a: Eigene Berechnung mittels χ^2-Test. b: 2:1-Randomisierung. c: Cox-Regression für wiederkehrende Ereignisse mit Gamma-Frailty-Modell. d: Poisson-Regression. [D]: Detemir. [G]: Glargin. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht.				

5.3.4.5 Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und langfristiger Blutzuckersenkung

Wie bereits zu Beginn des Abschnitts 5.3.3 erwähnt, lässt sich das Auftreten von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilen. Aufgrund dessen folgt nun eine gemeinsame Bewertung der jeweiligen Behandlungsschemata bezüglich der Blutzuckersenkung und schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien.

Die Beurteilung der Ergebnisse wird dabei aus Sicht des Auftretens schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien durchgeführt, da dies die patientenrelevante Komponente der Zielgröße darstellt. Ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Auftreten von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung wird als gewichtiger angesehen als ein Unterschied in Bezug auf die langfristige Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen. Ersteres führt zu einem Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer Therapieoption. Letzteres hingegen kann lediglich zu einem eingeschränkten Hinweis führen, da sich aus diesem Ergebnis nicht zwangsläufig folgern lässt, dass es bei gleicher langfristiger Blutzuckersenkung (z.B. durch eine höhere Insulintagesdosis) zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien kommt.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die Bewertungen der in den Abschnitten 5.3.4.1 bis 5.3.4.4 einzeln besprochenen Komponenten der Zielgröße sind in Tabelle 43 zur besseren Übersicht schematisch dargestellt.

Tabelle 43: Schematische Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Blutzucker- senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien	Schwere nächtliche Hypoglykämien	Gesamt- beurteilung
[G] 1x abends vs. [NPH] 1x abends; + OAD	3002, 4001(A), 4002, 4012, 4013, 6001	G = NPH	G ~ NPH	?	↔
[G] 1x morgens vs. [NPH] 1x morgens; + OAD	3102	G = NPH	(G ~ NPH)	(G ~ NPH)	(↔)
[G] 1x morgens vs. [NPH] 1x abends; + OAD	4001(M)	G > NPH	G ~ NPH	k.A.	[G+]
[G] 1x abends vs. [NPH] 2x; + Normalinsulin	3006	?	(G > NPH)	(G ~ NPH)	?
G = NPH: statistisch nicht signifikanter und/oder klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bez. der langfristigen Blutzuckersenkung. G ~ NPH: statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. (G ~ NPH): statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei sehr unpräziser Schätzung (geringe Patientenzahl und/oder geringe Ereignisraten) G > NPH bzw. G < NPH: statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten bzw. Ungunsten von Insulin Glargin. (G > NPH): numerisch auffälliger, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Glargin. ?: Ergebnisse sind unklar. ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. (↔): Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen auf der Grundlage einer sehr unpräzisen Schätzung. [G+]: eingeschränkter Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Glargin. fett: Beleglage stützt sich auf einen Pool aus mehreren Studien. G: Insulin Glargin. NPH: NPH-Insulin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich. k.A.: keine Angaben.					

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

Für die Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD, zeigte sich insgesamt eine vergleichbare Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, ohne dass auffällige Unterschiede bez. schwerer und

schwerwiegender Hypoglykämien auftraten. Auch eine Subgruppenanalyse der Studien, in denen als Zusatzbehandlung jeweils ausschließlich oder hauptsächlich Sulfonylharnstoffe eingesetzt wurden, zeigte ein ähnliches Ergebnis. Für schwere nächtliche Hypoglykämien ist die Bewertung aufgrund der unvollständigen Informationen unklar. Für dieses Behandlungsschema ergibt sich somit kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich morgens und in Kombination mit OAD, zeigten sich bei vergleichbarer Blutzuckersenkung keine statistisch signifikanten Unterschiede bez. schwerer / schwerwiegender und schwerer nächtlicher Hypoglykämien, allerdings bei jeweils sehr geringen Raten. Insgesamt zeigt sich kein Hinweis auf einen Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen, wobei diese Bewertung auf wenigen Informationen beruht.

Bei dem Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens mit NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD, zeigten sich keine auffälligen Unterschiede bez. schwerer Hypoglykämien bei statistisch signifikant und klinisch relevant höherer Blutzuckersenkung unter Insulin Glargin. Dies ergibt, wie oben erläutert, einen eingeschränkten Hinweis auf einen Vorteil für Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin bei Gabe des jeweiligen Basalinsulins zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wie in dieser Studie angewandt.

Therapieschema „Kurzwirksames Insulin mahlzeitenbezogen plus Basalinsulingabe“

Für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin zweimal täglich abends, jeweils in möglicher Kombination mit Normalinsulin, zeigten sich bei unklarem Ergebnis bez. der langfristigen Blutzuckersenkung keine auffälligen Unterschiede bez. schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate. Somit bleibt die Bewertung dieser Zielgröße für dieses Therapieschema unklar.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Tabelle 45 gibt einen schematischen Überblick über die Ergebnisse der von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien, schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, aus den Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.

Tabelle 44: Schematische Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Blutzucker-senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien	Schwere nächtliche Hypoglykämien	Gesamt-beurteilung
[D] 1x abends vs. [NPH] 1x abends; + OAD	1337	D < NPH	(D ~ NPH)	(D ~ NPH)	[D-]
[D] 2x vs. [NPH] 2x; + OAD	1530	D = NPH	D > NPH	(D ~ NPH)	D+
[D] 1x oder 2x vs. [NPH] 1x oder 2x; + Aspart	1336	D = NPH	?	(D ~ NPH)	?
[D] 1x abends vs. [NPH] 1x abends; + Aspart	1659	D = NPH	(D ~ NPH)	(D ~ NPH)	(↔)
D = NPH: statistisch nicht signifikanter und/oder klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bez. der langfristigen Blutzuckersenkung. G ~ NPH: statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. (D ~ NPH): statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei sehr unpräziser Schätzung (geringe Patientenzahl und/oder geringe Ereignisraten) D > NPH bzw. D < NPH: statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten bzw. Ungunsten von Insulin Detemir. ?: Ergebnisse sind unklar. D+: Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir. [D-]: eingeschränkter Hinweis auf eine Unterlegenheit von Insulin Detemir. ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. (↔): Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen auf der Grundlage einer sehr unpräzisen Schätzung. D: Insulin Detemir. NPH: NPH-Insulin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich.					

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

In der Studie 1337, in der Detemir bzw. NPH-Insulin einmal täglich in Kombination mit Metformin angewandt wurde, zeigte sich bei geringen Raten kein auffälliger Unterschied bez. schwerer / schwerwiegender oder schwerer nächtlicher Hypoglykämien trotz einer statistisch signifikant und auch klinisch relevant stärkeren Blutzuckersenkung unter NPH-Insulin. Dies

ist als ein eingeschränkter Hinweis auf einen Nachteil der Behandlung mit Insulin Detemir in diesem Therapieschema zu sehen.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer mehrmals täglichen Basalinsulingabe“

In der Studie 1530, in der eine zweimal tägliche Gabe von Insulin Detemir mit einer zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin, jeweils in Kombination mit OAD, verglichen wurde, zeigten sich bei vergleichbarer Blutzuckersenkung statistisch signifikant weniger schwerwiegende Hypoglykämien. Das ergibt einen Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin in Bezug auf dieses Behandlungsschema.

Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

Für die Studie 1336 wurde die Nichtunterlegenheit bez. der HbA1c-Wert-Senkung unter NPH-Insulin gezeigt. Für die schweren Hypoglykämien zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bez. der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir bei insgesamt geringen Raten. Bei der Gesamtzahl der schweren hypoglykämischen Ereignisse zeigte sich ebenfalls ein numerischer Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir ohne Angaben zur statistischen Signifikanz. Aufgrund fehlender Angaben bez. der Aufteilung der Ereignisse auf die Patienten und der geringen Raten von schwerwiegenden Hypoglykämien bleibt die Bewertung für schwere / schwerwiegende Hypoglykämien und damit die Gesamtbewertung für diese Zielgröße insgesamt unklar.

In Studie 1659 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten, kam es zu einer insgesamt geringen Rate an Hypoglykämien ohne auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei vergleichbarer Senkung des HbA1c-Wertes, sodass sich hier kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen ergibt.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Tabelle 45 gibt einen schematischen Überblick über die Ergebnisse zu schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien, schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, aus den Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.

Tabelle 45: Schematische Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Blutzucker- senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien	Schwere nächtlliche Hypoglykämien	Gesamt- beurteilung
[D] 1x oder 2x vs. [G] 1x abends; + OAD	1373	D = G	D ~ G	D ~ G	↔
[D] 1x oder 2x vs. [G] 1x abends; + Aspart (+ OAD)	1431, 2175	D = G	D ~ G	D ~ G	↔
D = G statistisch nicht signifikanter und/oder klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bez. der langfristigen Blutzuckersenkung. D ~ G: statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. ↔: Kein Hinweis auf eine Über- noch Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. fett: Beleglage stützt sich auf Pool aus mehreren Studien. D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich.					

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin“

In der Studie 1373 zum Direktvergleich Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD, zeigten sich keine auffälligen Unterschiede bez. schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien und schwerer nächtlicher Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung. Es ergibt sich somit kein Hinweis auf einen Vorteil für eines der beiden Insulinanaloga.

Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

In den Studien 1431 und 2175 zum Vergleich Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten, zeigten sich keine auffälligen Unterschiede bez. des Auftretens schwerer / schwerwiegender sowie schwerer nächtlicher Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt geringen Raten. Dem gegenüber steht eine statistisch signifikant, aber klinisch irrelevant geringere Senkung des HbA1c-Wertes unter Insulin Detemir. In der gemeinsamen Betrachtung ergibt sich dadurch kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit eines der beiden langwirksamen Insulinanaloga in Bezug auf die intensivierte Insulintherapie.

5.3.4.6 Hypoglykämierate insgesamt

In Tabelle 46 bis Tabelle 48 sind die Ergebnisse zu den Gesamtraten der Hypoglykämien und in Tabelle 49 bis Tabelle 51 die Ergebnisse zu den Gesamtraten der nächtlichen Hypoglykämien aus den einzelnen Studien dargestellt.

Für keine Studie fanden sich Hinweise darauf, dass eine unabhängige und gegenüber der Behandlungsgruppe verblindete Endpunkterhebung erfolgt war. Aufgrund der daraus resultierenden sehr hohen Ergebnisunsicherheit und der jeweiligen Definition „Hypoglykämie“ (Symptome, ggf. auch Unterschreiten eines bestimmten Blutzuckerwertes in der Blutzuckerselbstmessung, auch ohne Symptome) sind die Ergebnisse – sowohl die der Gesamtraten als auch die der nächtlichen Hypoglykämien – ohne nennenswerte Aussagekraft und lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt. Auch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten oder Ungunsten einer Behandlungsoption können aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit nicht als Nachweis eines Vorteils bzw. Nachteils einer Behandlungsoption gewertet werden. Zwar fand für die Studien 4001 und 4013 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin vor der statistischen Analyse eine gegenüber der Behandlungsgruppe verblindete Bewertung der Symptome anhand der case report forms statt. Dieses Vorgehen wird jedoch ebenfalls nicht als ausreichend angesehen, um die Anfälligkeit für systematische Verzerrungen soweit zu minimieren, dass die Ergebnisse dieser Studien zur Gesamtrate der Hypoglykämien und zur Rate der nächtlichen Hypoglykämien als für eine Nutzenbewertung hinreichend valide angesehen werden können. Die Quelle für das hohe Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts ist bereits auf Ebene der Patienten zu sehen, die selbst bewerten, ob sie eine Hypoglykämie erlitten oder nicht, und das in Kenntnis der Therapie, die sie erhalten. Liegt in diesem Schritt bereits eine Verzerrung der Ergebnisse vor, kann diese durch ein verblindetes nachträgliches Review kaum ausgeglichen werden.

In der Studie 6001 erfolgte die Erfassung der nächtlichen Hypoglykämien über eine zu den anderen Studien unterschiedliche Methode. Hier wurde während der Behandlungsphase zu 9 verschiedenen Zeitpunkten, jeweils im Abstand von 2 bis 6 Wochen, ein 8-Punkt-24-Stunden-Blutzuckerprofil von den Patienten erstellt. Eine nächtliche Hypoglykämie war dabei definiert als eine Blutzuckerselbstmessung < 63 mg/dl um 4.00 Uhr nachts. Aufgrund der Tatsache, dass zu einem festen Zeitpunkt gemessen wurde, sind diese Ergebnisse mit weniger Unsicherheit behaftet. Nach Angaben der EMEA [66] könnten wegen der unterschiedlichen Wirkungsprofile von Insulin Glargin und NPH-Insulin weniger nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Glargin auftreten, dafür könnte es jedoch zu vermehrten Hypoglykämien frühmorgens kommen. Ob für die Bewertung von Insulin Glargin bez. nächtlicher Hypoglykämien unter diesem Gesichtspunkt die Definition eines Wertes zu einem einzigen Zeitpunkt adäquat ist, ist daher fragwürdig. Es muss zusätzlich darauf hingewiesen werden, dass in den vorliegenden Unterlagen insgesamt unklar blieb, ob die Blutzuckerprofile im Rahmen eines stationären Aufenthaltes unter kontrollierten Bedingungen oder vom jeweiligen

Patienten mittels Selbstmessung erstellt und dann in ein Tagebuch eingetragen wurden. Letzteres ist jedoch zu vermuten, da die Übertragung der Daten in den Dokumentationsbogen (CRF) jeweils eine Woche nach der Erstellung des Blutzuckerprofils erfolgte. Auch blieb unklar, wie hoch der Anteil der schweren nächtlichen Hypoglykämien an diesen Hypoglykämien war. Unabhängig von den obigen Betrachtungen kam es in dieser Studie zu keinen numerischen oder statistischen Auffälligkeiten zwischen den Behandlungsgruppen und somit zu keinem Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

Tabelle 46: Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Patienten mit Ereignissen	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse ^a
Glargin vs. NPH-Insulin			
3002	101 (34,9%) [G] vs. 114 (40,6%) [NPH] ^b ; $p = 0,1788^c$	1,69 [G] vs. 2,08 [NPH] ^d ; $p = 0,1868$	479 [G] vs. 506 [NPH] ^b ; p: k.A.
3006	159 (61,4%) [G] vs. 173 (66,8%) [NPH]; $p = 0,1833$	3,52 [G] vs. 3,91 [NPH]; $p = 0,2874$	1729 [G] vs. 1517 [NPH]; p: k.A.
Subgruppe 1 ^e	24 (46,2%) [G] vs. 29 (60,4%) [NPH]; $p = 0,0488$	k.A.	200 [G] vs. 209 [NPH]; p: k.A.
Subgruppe 2 ^f	135 (65,2%) [G] vs. 144 (68,2%) [NPH]; $p = 0,4967$	k.A.	1529 [G] vs. 1308 [NPH]; p: k.A.
3102	55 (39,0%) [G] vs. 55 (41,0%) [NPH] ^g	3,88 [G] vs. 4,24 [NPH] ^d ; $p = 0,9106$	293 [G] vs. 313 [NPH] ^g
4001	175 (74%) [G] morgens vs. 155 (68%) [G] abends vs. 173 (75%) [NPH]; $p = 0,267$	k.A.	1892 [G] morgens vs. 1875 [G] abends vs. 1673 [NPH]; $p = 0,557$
4002	282 (76,8%) [G] vs. 315 (81,0%) [NPH]; $p = 0,1585$	13,9 [G] vs. 17,7 [NPH]; $p < 0,02$	2307 [G] vs. 3013 [NPH]; p: k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Patienten mit Ereignissen	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse ^a
4012	130 (58,8%) [G] vs. 150 (67,3%) [NPH]; $p = 0,056$	k.A.	682 [G] vs. 1019 [NPH]; $p = 0,0036$
4013	122 (52,8%) [G] vs. 157 (62,8%) [NPH]; $p = 0,042^h$ RR: 1,27; 95%-KI: [1,03; 1,57]	5,0 [G] vs. 7,2 [NPH]; $p = 0,048$	503 [G] vs. 810 [NPH]; $p = 0,028$
6001	45 (73,8%) [G] vs. 40 (81,6%) [NPH]; $p = 0,4415^i$	6,3 [G] vs. 8,7 [NPH] ^j ; $p = 0,141$	247 [G] vs. 284 [NPH]; p: k.A.
a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: Für 94% der Ereignisse wurde ein Blutzuckerwert ermittelt. Bei 7 Ereignissen [G] vs. 8 Ereignisse [NPH] zeigte sich ein Blutzuckerwert < 2,0 mmol/l (36mg/dl). c: Adjustiert für (gepooltes) Zentrum. d: Berechnet aus den Angaben im Studienbericht, die sich auf Ereignisse pro 4 Patientenwochen bezogen. e: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004. f: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006. g: Unklar, ob sich $p = 0,8056$ auf die Patienten mit Ereignissen oder die Ereignisse selbst bezieht. h: Adjustiert für Land. i: Adjustiert für Zentrum. j: Laut der Publikation Yki-Järvinen 2006 betrugen die Ereignisraten für symptomatische Hypoglykämien über die gesamte Studiendauer 5,4 [G] vs. 8,0 [NPH] Ereignisse / Patientenjahr; $p = 0,12$. [G]: Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k.A.: keine Angaben. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.			

Tabelle 47: Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Patienten mit Ereignissen	Ereignisse / Patient / Zeitraum	Ereignisse ^a
Detemir vs. NPH-Insulin			
1336 ^b	152 (46%) [D] vs. 80 (50%) [NPH] ^c	k.A.	1218 [D] vs. 708 [NPH] ^c ; $p = 0,482^d$
1337 ^b	63 (20,4%) [D] vs. 59 (37,3%) [NPH] ^d	k.A.	225 [D] vs. 171 [NPH] ^d $RR: 0,49^e$ $95\%-KI: [0,344; 0,700]$ $p = 0,0001$
1530	151 (64%) [D] vs. 191 (80%) [NPH]; $p < 0,001$	8,6 [D] vs. 16,0 [NPH]	908 [D] vs. 1688 [NPH] $RR: 0,53$ $95\%-KI: [0,42; 0,68]$ $p < 0,001^f$
1659	48 (38,4%) [D] vs. 81 (55,5%) [NPH]; $p: k.A.$	k.A.	256 [D] vs. 481 [NPH]; $HR: 1,34^e$ $95\%-KI: [1,15; 1,55]$ $p = 0,0002$
a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: 2:1-Randomisierung. c: Die Auswertung der hypoglykämischen Episoden bezieht sich nur auf die Erhaltungsphase (letzte 22 Wochen der Behandlungsphase). d: Unklar, ob sich der p-Wert auf die Patienten mit Ereignissen oder die Ereignisse selbst bezieht. e: Cox-Regression zur Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines hypoglykämischen Ereignisses. f: Cox-Regression für wiederkehrende Ereignisse mit Gamma-Frailty-Modell. [D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. HR: Hazard Ratio. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.			

Tabelle 48: Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Patienten mit Ereignissen	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse ^a
Detemir vs. Glargin			
1373 ^b	182 (62,5%) [D] vs. 191 (65,6%) [G]; p = 0,4368 ^c	k.A.	1521 [D] vs. 1670 [G]; RR: 0,94 95%-KI: [0,71; 1,25]; p = 0,680 ^d
1431 ^e	158 (73,8%) [D] vs. 84 (80,0%) [G]; p = 0,2264 ^c	k.A.	1740 [D] vs. 1155 [G]; RR: 0,75 95%-KI [0,51; 1,09]; p = 0,131 ^d
2175 ^e	195 (76,2%) [D] vs. 98 (74,8%) [G]; p = 0,8026	19,3 [D] vs. 17,9 [G]; RR: 1,08 95%-KI [0,78; 1,48] p = 0,6525 ^f	2249 [D] vs. 1087 [G]; p: k.A.
a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: Wechsel von einmaliger Gabe zu zweimaliger Gabe war möglich. Hypoglykämien in den jeweiligen Subgruppen: insgesamt: 64 P (64,4%) mit 498 Ereignissen [D1x] vs. 87 P (68,5%) mit 886 Ereignissen [D2x]. c: Eigene Berechnung mittels χ^2-Test. d: Cox-Regression mit Gamma-Frailty-Modell. e: 2:1-Randomisierung. f: Poisson-Regression. [D]: Detemir. [D1x]: Detemir einmal täglich. [D2x]: Detemir zweimal täglich. [G] Glargin. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. <i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht.			

Tabelle 49: Nächtliche Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt ^a
Glargin vs. NPH-Insulin				
3002	„während des Schlafes auftretend“	35 (12,1%) [G] vs. 68 (24,2%) [NPH]; $p = 0,0002^b$	0,39 [G] vs. 0,78 [NPH] ^c ; $p = 0,0003$	118 [G] vs. 174 [NPH]; p: k.A.
3006	„während des Schlafes auftretend“	81 (31%) [G] vs. 104 (40%) [NPH]; $p = 0,016$	2,87 [G] vs. 2,87 [NPH] ^c ; $p = 0,0597^d$	353 [G] vs. 374 [NPH]; p: k.A.
Subgruppe 1 ^e	wie Gesamtgruppe	8 (15%) [G] vs. 13 (27%) [NPH]; $p < 0,10$	k.A.	43 [G] vs. 50 [NPH]; p: k.A.
Subgruppe 2 ^f	wie Gesamtgruppe	73 (35,3%) [G] vs. 91 (43,1%) [NPH]; $p < 0,0808$	k.A.	310 [G] vs. 324 [NPH]; p: k.A.
3102	zwischen 18.00 und 9.00 Uhr auftretend	7 (5,0%) [G] vs. 3 (2,2%) [NPH] ^g	0,21 [G] vs. 0,08 [NPH] ^c ; $p = 0,2275$	16 [G] vs. 6 [NPH]; p: k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Nächtliche Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt ^a
4001	„während des Schlafes auftretend“	39 (17%) [G] morgens vs. 52 (23%) [G] abends vs. 89 (38%) [NPH] G morgens vs. NPH: $p < 0,001$ G abends vs. NPH: $p < 0,001$	k.A.	79 [G] morgens vs. 220 [G] abends vs. 293 [NPH] G morgens vs. NPH: $p < 0,001$ G abends vs. NPH: $p = 0,343$
4002	zwischen abendlicher Insulininjektion und dem Frühstück auftretend	117 (46,6%) [G] vs. 212 (54,5%) [NPH]; $p = 0,0245^b$	4,0 [G] vs. 6,9 [NPH]; $p < 0,001$	676 [G] vs. 1130 [NPH]; p : k.A.
4012	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	77 (34,8%) [G] vs. 111 (49,8%) [NPH]; $p = 0,0013$	k.A.	221 [G] vs. 620 [NPH]; $p < 0,0001$
4013	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	47 (20,4%) [G] vs. 87 (34,8%) [NPH]; $p < 0,001^h$ RR: 1,22; 95%-KI: [1,09; 1,37]	1,1 [G] vs. 3,1 [NPH]; $p = 0,001$	114 [G] vs. 347 [NPH]; $p < 0,001$
6001	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	19 (32,2%) [G] vs. 20 (42,6%) [NPH]; $p = 0,5630$	k.A. ⁱ	29 [G] vs. 30 [NPH]; p : k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Nächtliche Hypoglykämien insgesamt in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.
- b: Adjustiert für (gepooltes) Zentrum.
- c: Berechnet aus den Angaben im Studienbericht, die sich auf Ereignisse pro 4 Patientenwochen bezogen.
- d: Der p-Wert ist unplausibel.
- e: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004.
- f: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006.
- g: Unklar, ob sich $p = 0,3363$ auf die Patienten mit Ereignissen oder die Ereignisse selbst bezieht.
- h: Adjustiert für Land.
- i: Die im Studienbericht gemachten Angaben zu den Ereignissen pro Patientenjahr erscheinen bei Betrachtung der Gesamtzahl der Ereignisse unplausibel: 23,42 [G] vs. 27,85 [NPH]; $p = 0,5669$.

[G]: Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k.A.: keine Angaben. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 50: Nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt ^a
Detemir vs. NPH-Insulin				
1336 ^b	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	52 (16%) [D] vs. 38 (24%) [NPH]; p: k.A.	k.A.	166 [D] vs. 80 [NPH] ^c ; p = 0,95 ^d
1337 ^b	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	24 (7,8%) [D] vs. 29 (18,4%) [NPH]; p: k.A.	k.A.	60 [D] vs. 63 [NPH]; RR: 0,40 95%-KI: [0,233; 0,688] p = 0,0009 ^e
1530	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	71 (30%) [D] vs. 112 (47%) [NPH]; p: k.A.	1,5 [D] vs. 3,3 [NPH]; p: k.A.	160 [D] vs. 349 [NPH]; RR: 0,45; 95%-KI: [0,32; 0,64] p < 0,0001 ^e
1659	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	22 (17,6%) [D] vs. 45 (30,8%) [NPH]; p: k.A.	k.A.	46 [D] vs. 107 [NPH]; HR: 2,34; 95%-KI: [1,64; 3,33] p < 0,0001 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

- a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.
b: 2:1-Randomisierung.
c: Die Auswertung der hypoglykämischen Episoden bezieht sich nur auf die Erhaltungsphase (letzte 22 Wochen der Behandlungsphase).
d: Unklar, ob sich der p-Wert auf die Patienten mit Ereignissen oder die Ereignisse selbst bezieht.
e: Cox-Regression zur Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines nächtlichen hypoglykämischen Ereignisses.

[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. HR: Hazard Ratio. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 51: Nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt ^a
Detemir vs. Glargin				
1373 ^b	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	95 (32,6%) [D] vs. 93 (32,0%) [G]; p: k.A.	k.A.	352 [D] vs. 350 [G]; RR: 1,05; 95%-KI: [0,69; 1,58] p = 0,823 ^c
1431 ^d	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	96 (44,9%) [D] vs. 53 (50,5%) [G]; p: k.A.	k.A.	448 [D] vs. 265 [G]; RR: 0,88; 95%-KI [0,56; 1,39] p = 0,588 ^c
2175 ^d	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	118 (46,1%) [D] vs. 56 (42,7%) [G]; p = 0,5895	4,23 [D] vs. 3,38 [G]; RR: 1,25 95%-KI [0,82; 1,91] p = 0,2993 ^e	493 [D] vs. 205 [G]; p: k.A.
a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer. b: Wechsel von einmaliger Gabe zu zweimaliger Gabe war möglich. Hypoglykämien in den jeweiligen Subgruppen: nächtlich: 33 P (31,7%) mit 94 E [D1x] vs. 49 P (38,6%) mit 224 E [D2x]. c: Cox-Regression mit Gamma-Frailty-Modell. d: 2:1-Randomisierung. e: Poisson-Regression. [D]: Detemir. [D1x]: Detemir einmal täglich. [D2x]: Detemir zweimal täglich. [G] Glargin. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. P: Patienten. E: Ereignisse. <i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht.				

5.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

Die Studien evaluierten sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch die Behandlungszufriedenheit. Der Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht einheitlich verwendet. Einige Studien verwendeten z.B. den Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität, obwohl sie die Behandlungszufriedenheit gemessen hatten.

5.3.5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als ein multidimensionales Konstrukt verstanden, das zumindest die folgenden Dimensionen umfassen sollte: psychisches Befinden, Funktionsfähigkeit im Alltag und Beruf, soziale Beziehungen und körperliche Verfassung [67]. Nur eine Studie verwendete ein entsprechendes multidimensionales Instrument (1659), das alle oben genannten Dimensionen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbildete. In dieser Studie wurde der SF-36v2 verwendet, dieses Instrument erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In 2 Studien (3002, 3006) wurde der krankheitsspezifische Well-being Questionnare (W-BQ22) verwendet. Dieser Fragebogen bildet damit einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab.

Die Studie 1336 zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin verwendete das Diabetes Health Profile (DHP-18). Dieses Instrument erfasst nach den Angaben der Patient-Report Outcome and Quality of Life Instruments Database (PROQOLID) psychologische und psychosoziale Aspekte. Dieser Fragebogen bildet ebenfalls nur einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab.

Detaillierte Informationen zu den einzelnen Fragebögen können der Tabelle 53 entnommen werden. Tabelle 52 gibt eine Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 52: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Therapieschema Instrumente	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
	je 1x (A)	je 1x (M)	G 1x (M) vs. NPH 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH 2x	je 1x o. 2x	je 1x (A)	je 2x	je 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)
	+ OAD	+ OAD	+ OAD	+ NI	+ Aspart	+ OAD	+ OAD	+ Aspart	+ OAD	+ Aspart
W-BQ22	3002			3006						
SF-36v2								1659		
DHP-18					1336					
D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. 1x: einmal tägliche Gabe. 2x: zweimal tägliche Gabe. OAD: Orale Antidiabetika. NI: Normalinsulin. (A): abends. (M): morgens. DHP-18: Diabetes Health Profile. SF-36v2: SF-36v2 TM Health Survey. W-BQ22: Well-being Questionnaire.										

Tabelle 53: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Diabetes Health Profile Questionnaire (DHP-18)^a	
Dimensionen (Subskalen)	Psychological distress (6 Items) Barriers to activity (7 Items) Disinhibited eating (5 Items)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	4-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Scores für Dimensionen
Minimum Score	k.A.
Maximum Score	k.A.
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	Niedrigere Werte bedeuten eine Verbesserung
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert
SF-36v2 Health Survey^a	
Dimensionen (Subskalen)	Physical functioning (PF) (10 Items) Role-Physical (RP) (4 Items) Bodily pain (BP) (2 Items) General health (GH) (5 Items) Vitality (VT) (4 Items) Social functioning (SF) (2 Items) Role-Emotional (RE) (3 Items) Mental health (MH) (5 Items) Reported health transition (1 Item)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	5- bis 6-Punkt-Likert Skala
Verfügbare Scores	Scores für Dimensionen; Physical Component Summary; Mental Component Summary
Minimum Score	0
Maximum Score	100
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung
Minimal Important Difference (MID)	Ja. Unterschiedliche Angaben für die einzelnen Dimensionen sowie Gesamtscores auf der Grundlage von Normbased Scores ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogene Lebensqualität

Well-being Questionnaire (W-BQ22)^a	
Dimensionen (Subskalen)	Depression (6 Items) Anxiety (6 Items) Energy (4 Items) Positive Well-being (6 Items)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	4-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
Minimum Score	Gesamtscores: 0 Scores für Dimensionen: 0
Maximum Score	Gesamtscores: 66 Scores für Dimensionen: Depression, Anxiety, Positive Well-being: 18 Energy: 12
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	General Well-being: Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung Energy, Positive Well-being: Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung Depression, Anxiety: Niedrigere Werte bedeuten eine Verbesserung
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert
a: Quelle: PROQOLID [68] b: Quelle: SF-36 User Manual [69]	

Qualität des Ergebnisparameters gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Studien

Gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein patientenberichteter Ergebnisparameter verlangt zusätzlich zu den unter 5.2.3 bewerteten Kriterien weitere Angaben, um die Qualität der Studien im Hinblick auf diesen Ergebnisparameter bewerten zu können. Zudem werden zusätzliche Angaben zur Interpretation der Ergebnisse benötigt. In Tabelle 53 sind wichtige Kriterien wie Validität des Instruments, Richtung der Skalen sowie minimaler und maximaler Wert usw. angegeben. Diese Kriterien können im Rahmen der Anwendung des jeweiligen Instruments innerhalb einer Studie verändert werden. So kann es sein, dass für das verwendete Instrument zwar eine Validierung vorliegt, jedoch das Instrument nicht als valide für die jeweilige Studienpopulation angesehen werden kann. Eine Veränderung der Richtung der Skalen oder eine Skalierung ist ebenso möglich. Diesbezügliche Angaben sind daher für die Bewertung der Ergebnisse wichtig. In Tabelle 54 sind diese Informationen aus den für die Studien zur Verfügung stehenden Unterlagen zusammengestellt worden.

Das wichtigste Kriterium, die Validierung des Instruments für die jeweilige Studienpopulation, ist für 3 Studien (3006, 1336, 1659) gegeben. Bei der Studie 3002 ist unklar, ob für alle Sprachen vollständig validierte Instrumente vorlagen.

Die Richtung der Skalen und das Scoring entsprachen bei 3 Studien (3002, 3006, 1659) den Vorgaben in Tabelle 53. Bei Studie 1336 wurde die Richtung der Skalen geändert. Eine Skalierung wurde nur in der Studie 1336 vorgenommen.

Für die Studie 1336 fanden sich keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten oder Fragebögen. Die Studien 3002, 3006 und 1659 ersetzten fehlende Werte für die Berechnung der Dimensionen durch den Mittelwert der vorhandenen Items dieser Dimension. Gesamtscores wurden nur berechnet, wenn alle Dimensionen berechnet werden konnten. Für fehlende Fragebögen wurde in diesen 3 Studien LOCF angewendet. Es ist unklar, wieviele Fragebögen auf diese Weise ersetzt wurden. Verschiedene Strategien, um den Effekt der fehlenden Daten auf die Ergebnisse einzuschätzen, wie dies von der FDA [70] empfohlen wird – z. B. Worst-Case-Szenario oder Best-Case-Szenario – wurde in keiner der Studien angewandt. Da der Anteil der randomisierten Patienten, der nicht in die Auswertung eingegangen ist (Nichtberücksichtigungsrate) bei den Studien 1659 und 3002 in beiden Gruppen über 10 % lag sowie bei der Studie 3006 der Unterschied der Nichtberücksichtigungsrate zwischen den Behandlungsgruppen 7 % betrug, wäre dies angezeigt. Bei der Studie 1336 lag die Nichtberücksichtigungsrate der Insulin Detemir Gruppe ebenfalls über 10 %, Bei Studien, die wegen der Verwendung von verschiedenen Sprachversionen der Fragebögen die Nichtberücksichtigungsrate berechnet werden konnte, wurde diese Annäherungsweise ermittelt. Hohe Nichtberücksichtigungsraten von über 10 % stellen die Validität der Ergebnisse infrage. Sehr hohe Nichtberücksichtigungsraten von bis zu 40 % führen dazu, dass die Daten kaum noch interpretiert werden können.

In allen Studien war die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein sekundärer Endpunkt. Keine Studie hatte eine Fallzahlplanung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorgenommen.

Keine Studie gab einen MID-Wert an oder legte einen anderen Wert für die klinische Relevanz des Ergebnisses fest.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Bewertung der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) und somit auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist die Verblindung der Studienteilnehmer [70]. Wie der Tabelle zur Studienqualität in Abschnitt 5.2.3 zu entnehmen ist, wurden alle Studien im offenen Design durchgeführt. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse generell erheblich ein.

Tabelle 54: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Kriterium	3002	3006	1336	1659
Instrumente	<i>W-BQ22</i>	<i>W-BQ22</i>	<i>DHP-2 (später DHP-18 benannt)</i>	<i>SF-36v2</i>
Instrument valide für Studienpopulation?	<i>unklar, ob für alle Sprachen vollständige Validierung vorlag (ungeachtet der Länder, in denen keine Erhebung wegen fehlender Validierung vorlag)</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
Gruppen zur Baseline vergleichbar?	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>k.A.</i>	<i>ja</i>
Richtung der Skalen laut Studie	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 55</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 55</i>	<i>höhere Werte bedeuten eine Verbesserung</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 55</i>
Standardscoreing	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 55</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 55.</i>	<i>k.A.</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 55</i>
Standardskalierung	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein, Skala von 0 bis 100</i>	<i>ja</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Kriterium	3002	3006	1336	1659
Umgang mit fehlenden Werten	Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten für die Dimensionen Depression, Anxiety, Positive Well-being und nicht mehr als einem fehlenden Wert für die Dimension Energy wurde der Mittelwert der übrigen Items für die fehlenden Werte eingesetzt. Bei Fehlen einer Dimension wurde der Gesamtscore des Fragebogens nicht berechnet. Bei fehlenden Fragebögen wurde LOCF angewandt.	Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten für die Dimensionen Depression, Anxiety, Positive Well-being und nicht mehr als einem fehlenden Wert für die Dimension Energy wurde der Mittelwert der übrigen Items für die fehlenden Werte eingesetzt. Bei Fehlen einer Dimension wurde der Gesamtscore des Fragebogens nicht berechnet. Bei fehlenden Fragebögen wurde LOCF angewandt.	k.A.	Bei Dimensionen mit 5 oder mehr Items wurde ein fehlendes Item durch den Mittelwert der nicht fehlenden Items ersetzt. In allen anderen Fällen wurde keine Ersetzungstrategie angewandt. Bei Fehlen einer Dimension wurden die Gesamtscores des Fragebogens nicht berechnet. Bei fehlenden Fragebögen wurde LOCF angewandt.
Erhebung in gesamter Studienpopulation?	Nein, da nicht für alle Länder validierte Sprachversionen vorlagen. Nichtberücksichtigungsrate: ≈ 12 % [G] ≈ 15 % [NPH]	Nichtberücksichtigungsrate: 13,5 % [G] 6,5 % [NPH]	Nein, da nicht für alle Länder validierte Sprachversionen vorlagen. Keine Anwendung in Slowenien. Nichtberücksichtigungsrate: 11,2 % [D] 8,8 % [NPH]	Nichtberücksichtigungsrate: 12,7 % [D] 14,6 % [NPH]
Fallzahlplanung für PROs	Keine durchgeführt	Keine durchgeführt	Keine durchgeführt	Keine durchgeführt

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Kriterium	3002	3006	1336	1659
MID / klinische Relevanz	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
LOCF: Last observation carried forward. MID: Minimal Important Difference. [D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. PROs: Patientenberichtete Endpunkte. W-BQ22: Well-being Quaestionnaire. SF-36v2: SF-36v2TM Health Survey. DHP-18: Diabetes Health Profile. <i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht.				

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

2 Studien (3002, 3006) zu Insulin Glargin vs. NPH-Insulin verwendeten als Instrument zur Erfassung des Wohlbefindens den Well-being Questionnaire (W-BQ22). Dieser Fragebogen bildet einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Weitere Informationen zum W-BQ22 können Tabelle 53 entnommen werden.

In beiden Studien wurden Ergebnisse des W-BQ22 zu Studienbeginn und die Veränderung der Scores zwischen Studienbeginn und -ende berichtet.

Zu Studienbeginn waren die Behandlungsgruppen innerhalb der Studien vergleichbar.

Keine der beiden Studien berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sowohl für die Änderung des Gesamtscores als auch für die der einzelnen Dimensionen („Energy“, „Depression“, „Anxiety“, „Positive Well-being“). Nach Angaben aus den Studienberichten wurde für beide Studien wegen der Verletzung der Normalverteilungsannahme eine ANCOVA für Rangdaten verwendet. Folglich wurden deswegen Median, Minimum und Maximum in Tabelle 55 angegeben.

Zusammenfassend bleibt mangels Daten unklar, ob sich bez. des Konstrukts „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Insulin Glargin und einer Behandlung mit NPH-Insulin ergeben, da in den vorliegenden Studien lediglich ein Teilbereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ untersucht wurde. Für diesen Teilbereich zeigten sich keine Unterschiede zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin.

Tabelle 55: Ergebnisse zu einem Teilbereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, erfasst mit dem W-BQ22

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) ^a	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin - NPH) ^b
3002	W-BQ22	Gesamtscore	53,0 (17,0; 66,0), N = 216 [G] 52,2 (6,8; 66,0), N = 204 [NPH]	1,0 (-45,0; 32,0), N = 216 [G] 0,0 (-25,2; 46,2), N = 204 [NPH]	p = 0,4048
		Subskala Depression	3,0 (0,0 ; 12,0), N = 218 [G] 3,0 (0,0; 15,6), N = 207 [NPH]	0,0 (-8,0; 10,0), N = 218 [G] 0,0 (-12,2; 9,0), N = 207 [NPH]	p = 0,1092
		Subskala Anxiety	4,0 (0,0; 16,0), N = 219 [G] 4,0 (0,0; 16,0), N = 207 [NPH]	0,0 (-9,0; 11,0), N = 219 [G] 0,0 (-13,0; 14,0), N = 207 [NPH]	p = 0,7426
		Subskala Energy	9,0 (0,0; 12,0), N = 217 [G] 8,0 (0,0; 12,0), N = 204 [NPH]	0,0 (-10,0; 9,0), N = 217 [G] 0,0 (-6,0; 10,0), N = 204 [NPH]	p = 0,8801
		Subskala Positive Well-being	15,0 (0,0; 18,0), N = 219 [G] 15,0 (0,0; 18,0), N = 207 [NPH]	0,0 (-14,0; 18,0), N = 219 [G] 0,0 (-11,0; 15,0), N = 207 [NPH]	p = 0,4408

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Ergebnisse zu einem Teilbereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, erfasst mit dem W-BQ22

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) ^a	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin - NPH) ^b
3006	W-BQ22	Gesamtscore	52,0 (13,0; 66,0), N = 225 [G] 51,0 (17,0; 66,0), N = 244 [NPH]	0,5 (-22,0; 36,0), N = 225 [G] 0,0 (-37,0; 39,0), N = 244 [NPH]	p = 0,2503
		Subskala Depression	2,0 (0,0; 14,0), N = 227 [G] 3,0 (0,0; 12,0), N = 244 [NPH]	0,0 (-10,0; 10,0), N = 227 [G] 0,0 (-12,0; 7,0), N = 244 [NPH]	p = 0,8343
		Subskala Anxiety	4,0 (0,0; 16,0), N = 227 [G] 3,0 (0,0; 16,0), N = 245 [NPH]	0,0 (-12,0; 10,0), N = 227 [G] 0,0 (-10,0; 12,0), N = 245 [NPH]	p = 0,2374
		Subskala Energy	8,0 (0,0; 12,0), N = 225 [G] 8,0 (0,0; 12,0), N = 245 [NPH]	0,0 (-6,0; 9,0), N = 225 [G] 0,0 (-8,0; 6,0), N = 245 [NPH]	p = 0,2130
		Subskala Positive Well-being	14,0 (2,0; 18,0), N = 227 [G] 14,0 (0,0; 18,0), N = 245 [NPH]	0,0 (-6,2; 15,0), N = 227 [G] 0,0 (-10,0; 17,0), N = 245 [NPH]	p = 0,4438
a: Angaben als Median (Minimum; Maximum). b: p-Wert basiert auf ANCOVA für Rangdaten.					
[G]: Insulin Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. ANCOVA: Analysis of Covariance. HRQOL: Health-related Quality of Life. KI: Konfidenzintervalle. W-BQ22: Well-being Questionnaire <i>kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht.					

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

Die Studie 1336 zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin jeweils in Kombination mit Insulin Aspart verwendete das Diabetes Health Profile (DHP-18). Dieses Instrument erfasst nach den Angaben der Patient-Report Outcome and Quality of Life Instruments Database (PROQOLID) psychologische und psychosoziale Aspekte.

Die Angaben zu Studienbeginn fehlen für diese Studie, somit ist die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn unklar. Keine der Dimensionen des DHP-18 zeigte einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied für die Veränderung von Studienanfang bis -ende.

Zusammenfassend hat sich kein Unterschied zwischen einer Behandlung mit Insulin Detemir und einer Behandlung mit NPH-Insulin bez. des Teilbereichs der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der psychologischen und psychosozialen Aspekte ergeben.

Die Studie 1659 zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich in Kombination mit Insulin Aspart verwendete den SF-36v2. Dieses Instrument erfasst die allgemeine „gesundheitsbezogene Lebensqualität“. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war gemäß Studienprotokoll für diese Studie nicht geplant. Da die Daten jedoch zur Verfügung standen, konnte eine Auswertung vorgenommen werden.

Zu Studienbeginn waren die Behandlungsgruppen innerhalb der Studien vergleichbar. Die Änderungen vom Studienanfang zu Studienende für die beiden Gesamtscores „Physical Health“ und „Mental Health“ des SF-36v2 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies traf auch auf die einzelnen Dimensionen des SF-36v2 „Physical functioning“, „Role functioning“, „General Health“, „Vitality“, „Bodily pain“, „Social functioning“ und „Role Emotional“ zu.

Die Dimension „Mental Health“ zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapieoptionen. Die Änderung des Scores von Studienbeginn bis Studienende unterschied sich um 5,32 Punkte mit einem 95 %-KI [0,48; 10,15] auf einer Skala von 0 bis 100 zu Gunsten von Insulin Detemir. Der aus dem normbasierten MID übertragene MID auf dieser Skala liegt bei 5,1 Punkten. Somit ist die klinische Relevanz wegen des sehr breiten Konfidenzintervalls, welches etwa zur Hälfte unterhalb des MID liegt, unklar. Im Studienbericht wurde der statistisch signifikante Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir nicht berichtet. Eine Erklärungsmöglichkeit könnte die Anpassung des α -Fehlers wegen multiplen Testens sein. Ein derartiges Vorgehen wurde allerdings im Studienbericht nicht genannt.

Da unklar ist, welchen Einfluss zusätzlich zu den oben genannten Aspekten die Nichtberücksichtigungsrate der Studie 1659 von über 8,8 % in beiden Studienarmen sowie das offene Studiendesign auf die Studienergebnisse haben, ist die Validität der Ergebnisse stark eingeschränkt.

Zusammenfassend zeigt sich kein Hinweis auf eine Über- noch Unterlegenheit einer Behandlung mit Insulin Detemir und einer Behandlung mit NPH-Insulin bez. des Konstrukts allgemeine „gesundheitsbezogene Lebensqualität“.

Tabelle 56: Ergebnisse zur allgemeinen „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ – SF-36v2

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) ^b	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin- NPH-Insulin)
1336 ^c	DHP-2	Barriers to Activity	-	1,22 (1,00); N = 292 [D] 1,38 (1,10); N = 145 [NPH]	-0,16; 95 %-KI [-2,45; 2,13]; p = 0,891
		Disinhibited Eating	-	3,75 (1,13); N = 283 [D] 2,41 (1,40); N = 136 [NPH]	1,34; 95 %-KI [-1,52; 4,20]; p = 0,357
		Psychological Distress	-	0,89 (0,89); N = 293 [D] 1,07 (1,13); N = 146 [NPH]	-0,19; 95 %-KI [-2,46; 2,09]; p = 0,873
1659 ^d	SF-36v2	Gesamtscore Physical Health	62,09 (21,05), N = 119 [D] 64,08 (19,67), N = 138 [NPH]	3,29 (1,64), N = 110 [D] 0,45 (1,51), N = 129 [NPH]	2,83; 95 %-KI [-1,56; 7,23]; p = 0,2048
		Gesamtscore Mental Health	69,81 (21,05), N = 119 [D] 71,88 (20,63), N = 136 [NPH]	2,05 (1,63), N = 109 [D] -2,14 (1,53), N = 123 [NPH]	4,19; 95 %-KI [-0,22; 8,61]; p = 0,0627
		Physical Functioning	68,95 (24,67), N = 120 [D] 70,12 (23,94), N = 139 [NPH]	1,32 (1,98), N = 112 [D] -2,15 (1,83), N = 131 [NPH]	3,47; 95 %-KI [-1,85; 8,80]; p = 0,2002
		Role-Physical	69,87 (26,85), N = 121 [D] 73,02 (26,08), N = 140 [NPH]	2,22 (2,31), N = 113 [D] -1,46 (2,13), N = 132 [NPH]	3,68; 95 %-KI [-2,51; 9,87]; p = 0,2424
		Bodily Pain	59,51 (28,03), N = 121 [D] 61,03 (28,98), N = 139 [NPH]	3,28 (2,44), N = 113 [D] 2,84 (2,66), N = 131 [NPH]	0,44; 95 %-KI [-6,12; 7,00]; p = 0,8949

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse zur allgemeinen „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ – SF-36v2

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) ^b	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin - NPH-Insulin)
1659 ^d	SF-36v2	General Health	50,31 (21,39), N = 120 [D] 51,57 (19,11), N = 139 [NPH]	5,69 (1,68), N = 111 [D] 2,66 (1,56), N = 129 [NPH]	3,03; 95 %-KI [-1,47; 7,54]; p = 0,1863
		Vitality	52,97 (25,57), N = 120 [D] 58,57 (24,24), N = 138 [NPH]	1,81 (2,02), N = 110 [D] -1,75 (1,89), N = 127 [NPH]	3,57; 95 %-KI [-1,90; 9,03]; p = 0,1999
		Social Functioning	81,04 (26,92), N = 120 [D] 83,33 (25,69), N = 138 [NPH]	83,13 (2,08), N = 120 [D] ^c 82,41 (1,93), N = 138 [NPH] ^c	0,71; 95 %-KI [-4,89; 6,33]; p = 0,8013
		Role Emotional	79,89 (25,47), N = 121 [D] 79,32 (26,23), N = 139 [NPH]	1,56 (2,07), N = 113 [D] -1,04 (1,94), N = 129 [NPH]	2,61; 95 %-KI [-2,99; 8,21]; p = 0,3592
		Mental Health	64,77 (22,75), N = 120 [D] 66,18 (21,72), N = 138 [NPH]	3,92 (1,80), N = 110 [D] -1,39 (1,67), N = 127 [NPH]	5,32; 95 %-KI [0,48;10,15]; p = 0,0313
a: Angaben als Mittelwert (Standardabweichung). b: Angaben als Mittelwert (Standardfehler). c: Ergebnisse zu Studienende. <i>ANOVA</i> <i>adjustiert für Behandlung , Land und Baselinewerte</i> . d: Ergebnisse zu Studienende. <i>ANOVA</i> <i>adjustiert für Behandlung und Baselinewerte</i> . e: Die End-of-Text-Tabellen enthielten für die Dimension Social Functioning nur die Ergebnisse zu Studienende.					
[D]: Insulin Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. ANOVA: Analysis of Variance. HRQOL: Health-related Quality of Life. ITT: Intention-to-Treat. DHP-18: Diabetes Health Profile. SF-36v2: SF-36v2 TM Health Survey. <i>kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht.					

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

In den Studien zu Insulin Detemir vs. Insulin Glargin wurde keine gesundheitsbezogene Lebensqualität oder wurden keine verwandten Konzepte evaluiert. Mangels Daten bleibt daher unklar, ob sich bez. des Aspekts „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Insulin Detemir und einer Behandlung mit Insulin Glargin ergeben.

5.3.5.2 Behandlungszufriedenheit

Die Behandlungszufriedenheit wurde in 9 Studien (3002, 3006, 4001, 4002, 4013 (Insulin Glargin vs. NPH-Insulin), 1336, 1659 (Insulin Detemir vs. NPH-Insulin), 1431, 2175 (Insulin Detemir vs. Insulin Glargin)) untersucht. In allen Studien außer in den Studien 1431 und 2175 wurde dabei der Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) verwendet. Dieser Fragebogen liegt in mehreren Versionen vor. Verwendung fanden die Version, die den Status (DTSQs) erfasst, und die Version, die die Veränderung (DTSQc) misst. Weitere Informationen zum DTSQs und DTSQc können Tabelle 58 entnommen werden. In den Studien 1431 und 2175 wurde der Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire (ITSQ) verwendet.

Die Ergebnisse der Behandlungszufriedenheit werden im Folgenden bezogen auf die einzelnen Therapieschemata berichtet. Eine Übersicht zu den für die Therapieschemata vorliegenden Studien und den jeweils verwendeten Instrumenten findet sich in Tabelle 57.

Tabelle 57: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente für die Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata

Therapieschema Instrumente	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
	je 1x (A)	je 1x (M)	G 1x (M) vs. NPH 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH 2x	je 1x o. 2x	je 1x (A)	je 2x	je 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)
	+ OAD	+ OAD	+ OAD	+ NI	+ Aspart	+ OAD	+ OAD	+ Aspart	+ OAD	+ Aspart
DTSQc	4001 4002 4013		4001							
DTSQs	3002 4001 4002		4001	3006	1336			1659		
ITSQ										1431 2175
D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. 1x: einmal tägliche Gabe. 2x: zweimal tägliche Gabe. OAD: Orale Antidiabetika. NI: Normalinsulin. (A): abends. (M): morgens. DTSQs: Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. DTSQc: Veränderungversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. ITSQ: Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire.										

Tabelle 58: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit

Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Statusversion (DTSQs)^a	
Dimensionen (Subskalen)	Behandlungszufriedenheit (6 Items) Hyperglykämiewahrnehmung (1 Item) Hypoglykämiewahrnehmung (1 Item)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	7-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Scores für Dimensionen
Minimum Score	Behandlungszufriedenheit: 0 Hyperglykämiewahrnehmung: 0 Hypoglykämiewahrnehmung: 0
Maximum Score	Behandlungszufriedenheit: 36 Hyperglykämiewahrnehmung: 6 Hypoglykämiewahrnehmung: 6
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	Behandlungszufriedenheit: höhere Werte bedeuten Verbesserung Hyperglykämiewahrnehmung: niedrigere Werte bedeuten Verbesserung Hypoglykämiewahrnehmung: niedrigere Werte bedeuten Verbesserung
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit

Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Veränderungsversion (DTSQc)^a	
Dimensionen (Subskalen)	Behandlungszufriedenheit (6 Items) Hyperglykämiewahrnehmung (1 Item) Hypoglykämiewahrnehmung (1 Item)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	7-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Scores für Dimensionen
Minimum Score	Behandlungszufriedenheit: -18 Hyperglykämiewahrnehmung: -3 Hypoglykämiewahrnehmung: -3
Maximum Score	Behandlungszufriedenheit: 18 Hyperglykämiewahrnehmung: 3 Hypoglykämiewahrnehmung: 3
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	<i>Behandlungszufriedenheit</i> : positive Werte bedeuten Verbesserung, negative Werte bedeuten Verschlechterung, Null keine Veränderung <i>Hyper- und Hypoglykämiewahrnehmung</i> : negative Werte bedeuten Verbesserung, positive Werte bedeuten Verschlechterung, Null keine Veränderung
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit

Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire (ITSQ)^a	
Dimensionen (Subskalen)	Regimen inconvenience (5 Items) Lifestyle flexibility (3 Items) Glycemic control (3 Items) Hypoglycemic control (5 Items) Satisfaction with the insulin delivery device (6 Items)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	7-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
Minimum Score	Gesamtscores: 0 Scores für Dimensionen: 0
Maximum Score	Gesamtscores: 100 Scores für Dimensionen: 100
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert
a: Quelle: PROQOLID	

Qualität des Ergebnisparameters „Behandlungszufriedenheit“ im Rahmen der Studien

Behandlungszufriedenheit als ein patientenberichteter Ergebnisparameter verlangt zusätzlich zu den unter 5.2.3 bewerteten Kriterien zusätzliche Angaben, um die Qualität der Studien im Hinblick auf diesen Ergebnisparameter bewerten zu können. Zudem werden zusätzliche Angaben für die Interpretation der Ergebnisse benötigt. In Tabelle 58 sind wichtige Kriterien wie Validität des Instruments, Richtung der Skalen, minimaler Wert und maximaler Wert angegeben. Diese Kriterien können im Rahmen der Anwendung des jeweiligen Instrumentes innerhalb einer Studie verändert werden. So kann es sein, dass für das verwendete Instrument zwar eine Validierung vorliegt, jedoch das Instrument nicht als für die jeweilige Studienpopulation valide angesehen werden kann. Eine Veränderung der Richtung der Skalen oder eine Skalierung ist ebenso möglich. Diesbezügliche Angaben sind daher für die Bewertung der Ergebnisse wichtig. In Tabelle 59 und Tabelle 60 sind diese Informationen aus den für die Studien zur Verfügung stehenden Unterlagen zusammengestellt worden.

Das wichtigste Kriterium, die Validierung des Instruments für die jeweilige Studienpopulation, kann demnach für alle Studien als gegeben angesehen werden.

Wie sich Tabelle 59 und Tabelle 60 entnehmen lässt, wurden zu den meisten für die Interpretation der Ergebnisse wichtigen Aspekten entsprechende Angaben gemacht. Für alle Studien wurden Angaben zur Richtung der Skalen gemacht. Für 7 Studien (1431, 1659, 2175, 3002, 4001, 4002, 4013) lagen Angaben zum Scoring vor. Bei einer Studie (1336) wurde auf eine für diese Studien vorgenommene Skalierung der Ergebnisse hingewiesen. Die Angaben zur Skalierung der Studie 1431 entsprechen denen von Tabelle 60.

In 6 Studien (1431, 1659, 3002, 3006, 4001, 4013) wurden fehlende Werte zur Berechnung der jeweiligen Dimensionen durch den Mittelwert der verbleibenden Items ersetzt. Die Studie 4002 wies auf Ersetzungsmethoden bez. der Berechnung der Dimensionen hin, ohne jedoch Näheres zu berichten. Bei 4 Studien (1659, 2175, 3002, 3006) wurde bei Fehlen von Fragebögen die Methode des LOCF angewandt. Es ist unklar, wieviele Fragebögen durch LOCF ersetzt wurden. Verschiedene Strategien, um den Effekt der fehlenden Daten auf die Ergebnisse einzuschätzen, wie dies von der FDA [70] empfohlen wird – z. B. Worst-Case-Szenario oder Best-Case-Szenario wurde in keiner der Studien angewandt.

Die Unterlagen zur Studie 4001 gaben Aufschluss darüber, dass die Behandlungszufriedenheit aufgrund fehlender sprachlicher Validierung in den türkischen Zentren nicht erhoben wurde. Dies betraf 26 (3,7 %) Patienten. Zudem wurden der DTSQs und der DTSQc in verschiedenen Studienpopulationen je nach Herkunftsland angewandt.

Ein weiteres Kriterium zur Bewertung der Qualität ist der Anteil der randomisierten Patienten, der nicht in die Auswertung eingegangen ist (Nichtberücksichtigungsrate). Nur die Studie 4013 und die Studie 4002, unter Verwendung des DTSQc hatte mit bis zu 5,9 % eine akzeptable Nichtberücksichtigungsrate. Die Nichtberücksichtigungsrate war in 2 Studien (1336, 2175) mit bis ca. 10 % noch annehmbar. Für 2 Studien (3006, 1659) lag die Nichtberücksichtigungsrate zumindest für einen Therapiearm über 10 %. Sehr hohe Nichtberücksichtigungsraten traten bei den Studien 3002 und 4002 bei Verwendung des DTSQs (über 18 %) sowie 1431 und 4001 (über 35 %) auf. Eine fehlende Bewertung der einzelnen Items sowie fehlende Fragebögen waren die Ursache hierfür.

In allen Studien war die Therapiezufriedenheit ein sekundärer Endpunkt. In keiner Studie wurde eine Fallzahlplanung bez. der Therapiezufriedenheit vorgenommen.

Keine Studie gab einen MID-Wert an oder legte einen anderen Wert für die klinische Relevanz des Ergebnisses fest.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Bewertung der Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit ist die Verblindung der Studienteilnehmer [70]. Wie der Tabelle

zur Studienqualität in Abschnitt 5.2.3 zu entnehmen ist, wurden alle Studien im offenen Design durchgeführt. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse generell erheblich ein.

Tabelle 59: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Kriterium	3002	3006	4001	4002	4013
Instrumente	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQ</i> <i>DTSQc</i>	<i>DTSQ</i> <i>DTSQc</i>	<i>DTSQc</i>
Instrument valide für Studienpopulation?	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>DTSQs: ja</i> <i>DTSQc: ja</i>	<i>DTSQs: ja</i> <i>DTSQc: ja</i>	<i>DTSQc: ja</i>
Gruppen vergleichbar zu Studienbeginn	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>Nicht für Subgruppe (DTSQs) Item 2</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
Richtung der Skalen laut Studie	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>
Standardscoreing	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 59</i>
Standardskalierung	<i>ja</i>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Kriterium	3002	3006	4001	4002	4013
Umgang mit fehlenden Werten	<i>Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten der Items 1, 4, 5, 6, 7, 8 – Mittelwert der nicht fehlenden Items. Fragebögen: LOCF</i>	<i>Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten der Items 1, 4, 5, 6, 7, 8 – Mittelwert der nicht fehlenden Items Fragebögen: k.A.</i>	<i>Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten der Items 1, 4, 5, 6, 7, 8 – Mittelwert der nicht fehlenden Items Fragebögen: LOCF</i>	<i>Fehlende Werte wurde durch Ersetzungsmethoden berechnet – keine detaillierten Angaben vorhanden Fragebögen: k.A.</i>	<i>Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten der Items 1, 4, 5, 6, 7, 8 – Mittelwert der nicht fehlenden Items Fragebögen: k.A.</i>
Erhebung in gesamter Studienpopulation?	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 23,9 % [G] 27,0 % [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 14,2 % [G] 6,1 % [NPH]</i>	<i>Nein, da die Fragebögen nicht für alle Sprachen validiert waren, keine Erhebung für die Studienteilnehmer in der Türkei (N = 26, 3,7%); unterschiedliche Studienpopulationen für DTSQs und DTSQc, da nicht für alle Sprachen Validierungen vorlagen.</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: DTSQc 5,9 % [G] 1,8 % [NPH] DTSQs 25,0 % [G] 18,4 % [NPH]</i>	<i>Nein, da nicht für alle Länder validierte Sprachversionen vorlagen. Fehlende Fragebögen zum Studienende führten zu einer geringeren Patientenzahl. Die genaue Anzahl der fehlenden Fragebögen wurde nicht genannt. Nichtberücksichtigungsrate: 4,2 % [G] 0,8 % [NPH]</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Kriterium	3002	3006	4001	4002	4013
Erhebung in gesamter Studienpopulation? (Fortsetzung)			<i>Nichtberück-sichtigungsrate:</i> <i>DTSQc</i> 41,1 % [G] (A) 48,1 % [NPH] 35,9 % [G] (M) <i>DTSQs</i> 7,9 % [G] (A) 17,5 % [NPH] 27,5 % [G] (M)		
Fallzahlplanung für PROs	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
MID / klinische Relevanz	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>DTSQs: nein</i> <i>DTSQc: nein</i>	<i>DTSQs: nein</i> <i>DTSQc: nein</i>	<i>nein</i>
[D] : Insulin Detemir. [G] Insulin Glargin. [NPH] : Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. DTSQs : Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. DTSQc : Veränderungsversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. LOCF: Last observation carried forward. PRO: Patient-reported outcome. MID: Minimal important difference. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv:</i> Angaben laut Studienbericht.					

Tabelle 60: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Kriterium	1336	1659	1431	2175
Instrumente	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQ</i>	<i>ITSQ</i>	<i>ITSQ</i>
Instrument valide für Studienpopulation?	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
Gruppen zur Baseline vergleichbar?	k.A.	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
Richtung der Skalen laut Studie	<i>Null bedeutet geringe Zufriedenheit</i>	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 59</i>
Standardscoreing	k.A.	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 59</i>	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 59</i>
Standardskalierung	<i>nein, 0 bis 100</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Kriterium	1336	1431	1659	2175
Umgang mit fehlenden Werten	k.A.	Bei Skalen mit 5 oder mehr Items wurde ein fehlendes Item durch den Mittelwert der nicht fehlenden Items ersetzt. In allen anderen Fällen wurde keine Ersetzungstrategie angewandt. Der Gesamtscore wurde nur berechnet, wenn alle Domänen berechnet werden konnten. <i>Fragebögen: LOCF</i>	Bei Skalen mit 5 oder mehr Items wurde ein fehlendes Item durch den Mittelwert der nicht fehlenden Items ersetzt. In allen anderen Fällen wurde keine Ersetzungstrategie angewandt. Der Gesamtscore wurde nur berechnet, wenn alle Domänen berechnet werden konnten. <i>Fragebögen: k.A.</i>	Keine Angabe zu einzelnen Items. <i>Fragebögen: LOCF</i>
Erhebung in gesamter Studienpopulation?	Nichtberücksichtigungsrate: 10,9 % [D] 9,1 % [NPH]	Nichtberücksichtigungsrate: 43,1 % [D] 42,1 % [G]	Nichtberücksichtigungsrate: 17,5% [D] 17,2% [NPH]	Nichtberücksichtigungsrate: 8,2 % [D] 10,7 % [G]
Fallzahlplanung für PROs	nein	nein	nein	nein
MID / klinische Relevanz	nein	nein	nein	nein
[D]: Insulin Detemir. [G] Insulin Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. LOCF: Last observation carried forward. PRO: Patient-reported outcome. MID: Minimal important difference. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv: Angaben laut Studienbericht.</i>				

Die Ergebnisse der Studien wurden als Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Standardfehler dargestellt, sofern laut Studie nicht die Annahme der Normalverteilung verletzt war oder eine augenscheinliche Asymmetrie der Verteilung vorlag. Eine Asymmetrie wurde anhand von Median und die Spannweite abgeschätzt. Zur Beschreibung der Daten wurde in diesen Fällen der Median und die Spannweite verwendet. Bei Einschluss von Studien mit einer schiefen Verteilung in eine Meta-Analyse wurde der Einfluss der Verteilung auf die Effekte in einer Sensitivitätsanalyse untersucht.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

5 Studien (3002, 3006, 4001, 4002, 4013) zu Insulin Glargin vs. NPH-Insulin evaluierten die Behandlungszufriedenheit mit dem DTSQs oder DTSQc.

Tabelle 61: Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrument zur Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata für Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Instrumente \ Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin			
	je 1x (A)	je 1x (M)	G 1x (M) vs. NPH 1x (A) + OAD	G 1x (A) vs. NPH 2x + NI
DTSQc	4001 4002 4013		4001	
DTSQs	3002 4001 4002		4001	3006
G: Insulin Glargin. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. 1x: einmal tägliche Gabe. 2x: zweimal tägliche Gabe. OAD: Orale Antidiabetika. NI: Normalinsulin. (A): abends. (M): morgens. DTSQs: Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. DTSQc: Veränderungversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire.				

Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn

Für alle Behandlungsgruppen der Studien (3002, 3006, 4001, 4002, 4013) zeigten sich keine augenscheinlichen Unterschiede zur Baseline.

Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

In die im Folgenden aufgeführten Meta-Analysen sind, falls verfügbar, adjustierte Mittelwerte in die Berechnung eingegangen, da diese im Vergleich zu unadjustierten Mittelwerten validere Schätzer sind, ansonsten unadjustierte Mittelwerte. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der unadjustierten Mittelwerte zeigte sich für keine Meta-Analyse eine nennenswerte Abweichung der Ergebnisse (nicht dargestellt). Um die verschiedenen Skalen (DTSQs, DTSQc) meta-analytisch zusammenfassen zu können, erfolgte die Berechnung standardisierter Effekte (Cohen's d). Dazu waren die Standardabweichungen der Messungen der Skalen notwendig, jedoch nicht verfügbar. Es wurden die unadjustierten Standardabweichungen der Messungen als Approximation verwendet. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden die Meta-Analysen für Standardabweichungen berechnet, die aus dem Zurückrechnen von Standardfehlern aus adjustierten Analysen mithilfe der Fallzahlen resultierten. Aufgrund der adjustierten Analysen lieferte dieses Vorgehen ebenfalls nur Näherungswerte. Diese alternative Verwendung der Standardabweichung führte in keiner Meta-Analyse zu nennenswert anderen Ergebnissen (nicht dargestellt).

Dimension „Behandlungszufriedenheit“

Für dieses Therapieschema wurde sowohl die Statusversion als auch die Veränderungsversion des DTSQ verwendet (Tabelle 62).

Die Studien 4001(A), 4002 und 4013 verwendeten die Change-Version des DTSQ. Drei Studien (3002, 4001, 4002) berichteten Ergebnisse der Statusversion des DTSQ. Nur in einer Studie (4013) trat ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Glargin zwischen den beiden Gruppen für die Dimension Behandlungszufriedenheit des DTSQc am Studienende auf (16,60 [G] vs. 16,00 [NPH-Insulin], $p = 0,0190$ ANCOVA anhand Rangdaten).

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien 3002, 4001(A) DTSQs, 4001(A) DTSQc, 4002 DTSQc und 4013 ergab einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf die Veränderung der Therapiezufriedenheit zu Gunsten von Insulin Glargin (Abbildung 21). Da es sich um unterschiedliche Patientengruppen für die Interventions- und Kontrollgruppe des DTSQs und DTSQc handelte, konnten alle Daten der Studie 4001 in die Meta-Analyse einfließen.

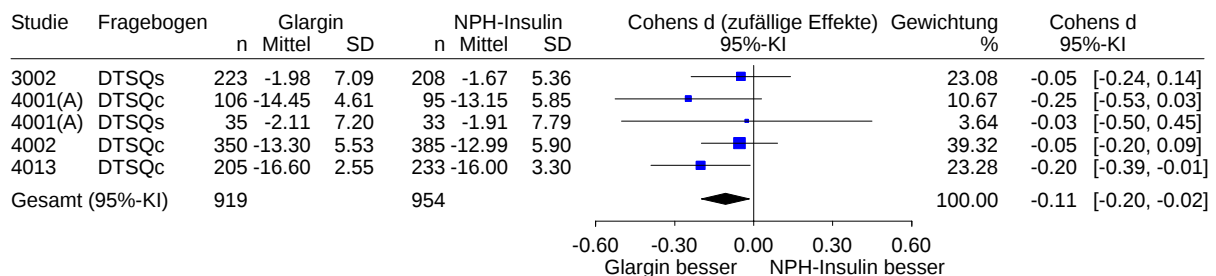
Da in den Studien keine Angaben zur Interpretation der klinischen Relevanz gemacht wurden (siehe Tabelle 59), kann zur Interpretation der Effekte nur ein statistisches Maß herangezogen werden. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach Cohen als klein angesehen [71]. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, liegt bei den gepoolten Studien mit 0,11 (95%-KI [-0,20; -0,02]) somit im Bereich des irrelevanten Effekts. Nur das

untere Konfidenzintervall reicht gerade in den Bereich des kleinen Effekts, während das obere Konfidenzintervall bis nahe an den Nulleffekt heranreicht.

Eine Sensitivitätsanalyse zur Abschätzung des Effekts schiefer Verteilungen auf die Ergebnisse, führte zu einem vergleichbaren Ergebnis wie die Hauptanalyse. Dieses war jedoch nicht statistisch signifikant (0,09; 95 %-KI [-0,19; 0,01] ohne Abbildung). Da die Angabe der Studien 4001(A) DTSQc und 4002 DTSQc auf eine extrem schiefe Verteilung der Daten hinweisen, wurden diese aus der Sensitivitätsanalyse herausgenommen. Anstatt der Daten des DTSQc der Studie 4002 konnten die Daten des DTSQs mit in die Analyse einfließen.

Zusammenfassend liegt zwar eine statistische Signifikanz zu Gunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin vor, die klinische Relevanz dieses Unterschieds ist jedoch fraglich. Zieht man in Betracht, dass die Patienten in keiner Studie verblindet waren und in 3 Studien (3002, 4001 DTSQc, 4002 DTSQs) hohe Nichtberücksichtigungsraten von über 18 % vorlagen und für die Studie 4001 DTSQs jeweils mehr als 5 % Unterschied bez. der Nichtberücksichtigungsrate zwischen den Gruppen vorlag, relativiert sich dieses Ergebnis zusätzlich. So kann man keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen erkennen.

Glargin vs. NPH-Insulin
DTSQc/s - Behandlungszufriedenheit
Distanzmaß: Standardisierte Mittelwertdifferenz



Heterogenität: $Q=2.95$, $df=4$ ($p=0.566$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z \text{ Score}=-2.31$ ($p=0.021$), $\tau^2=0.000$

Zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtungen der Meta-Analysen des vorliegenden Berichtes wurde ggf. das Vorzeichen der Effektschätzer umgedreht. Wenn verfügbar, wurden adjustierte Mittelwerte, ansonsten unadjustierte Mittelwerte verwendet. Für die Standardabweichungen sind generell unadjustierte Werte in die Berechnung eingegangen. Für die Studie 4002 wurden aufgrund geringerer Nichtberücksichtigungsraten die Daten des DTSQc anstatt des DTSQs verwendet.

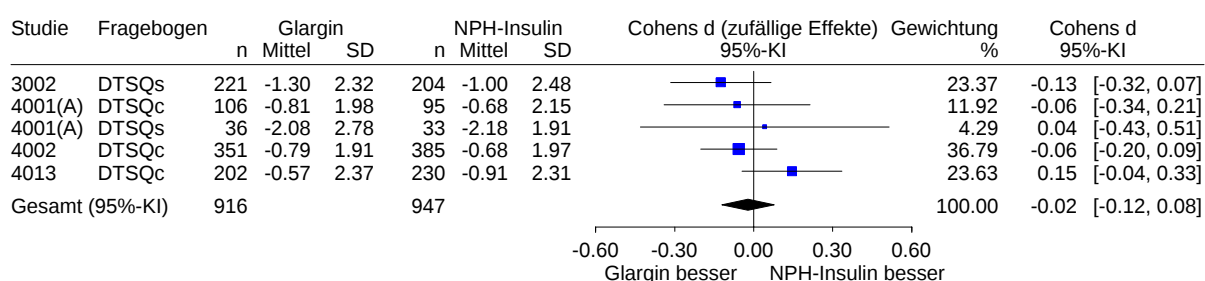
Abbildung 21: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQs – Dimension „Behandlungszufriedenheit“

Dimension Hyperglykämiewahrnehmung des DTSQ

In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Insulin-Glargin- oder der NPH-Insulin-Gruppe in Bezug auf die Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen in Bezug auf die Hyperglykämiewahrnehmung.

Glargin vs. NPH-Insulin
DTSQc/s - Hyperglykämiewahrnehmung
Distanzmaß: Standardisierte Mittelwertdifferenz



Heterogenität: $Q=4.51$, $df=4$ ($p=0.342$), $I^2=11.2\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.42 ($p=0.671$), $\tau^2=0.002$

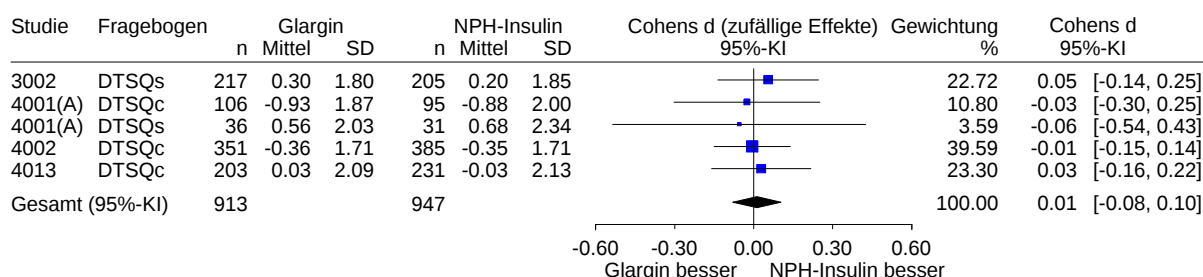
Zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtungen der Meta-Analysen des vorliegenden Berichtes wurde hier das Vorzeichen der Effektschätzer umgedreht. Wenn verfügbar, wurden adjustierte Mittelwerte, ansonsten unadjustierte Mittelwerte verwendet. Für die Standardabweichungen sind generell unadjustierte Werte in die Berechnung eingegangen. Für die Studie 4002 wurden aufgrund geringerer Nichtberücksichtigungsraten die Daten des DTSQc anstatt des DTSQs verwendet.

Abbildung 22: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“

Dimension Hypoglykämiewahrnehmung des DTSQ

In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“. Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit der Insulin-Glargin- oder der NPH-Insulin-Gruppe in Bezug auf die Hypoglykämiewahrnehmung.

Glargin vs. NPH-Insulin
DTSQc/s - Hypoglykämiewahrnehmung
Distanzmaß: Standardisierte Mittelwertdifferenz



Heterogenität: $Q=0.43$, $df=4$ ($p=0.980$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.26 ($p=0.796$), $\tau^2=0.000$

Zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtungen der Meta-Analysen des vorliegenden Berichtes wurde hier das Vorzeichen der Effektschätzer umgedreht. Wenn verfügbar, wurden adjustierte Mittelwerte, ansonsten unadjustierte Mittelwerte verwendet. Für die Standardabweichungen sind generell unadjustierte Werte in die Berechnung eingegangen. Für die Studie 4002 wurden aufgrund geringerer Nichtberücksichtigungsraten die Daten des DTSQc anstatt des DTSQs verwendet.

Abbildung 23: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“

Im Folgenden werden die Ergebnisse der morgendlichen Gabe von Insulin Glargin der Studie 4001 berichtet.

Dimension Behandlungszufriedenheit

Der Vergleich der Studie 4001(M), zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der ANCOVA für Ränge ($p = 0,078$). Daraus ergibt sich weder eine Über- noch eine Unterlegenheit der Insulin-Glargin- oder der NPH-Insulin-Gruppe jeweils in Kombination mit Glimepirid, in Bezug auf die Therapiezufriedenheit für diesen Vergleich.

Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ / Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“

Für die Dimensionen „Hyperglykämiewahrnehmung“ bzw. „Hypoglykämiewahrnehmung“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin jeweils in Kombination mit Glimepirid.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Daten kein Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Therapieschema „Kurzwirksames Insulin mahlzeitenbezogen plus Basalinsulingabe“*Dimension „Behandlungszufriedenheit“*

Die Studie 3006 zeigte für die Behandlungszufriedenheit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin ($p = 0,1538$). Daraus ergeben sich weder eine Über- noch eine Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen in Bezug auf die Therapiezufriedenheit für diesen Vergleich.

Dimension Hyperglykämiewahrnehmung/Dimension Hypoglykämiewahrnehmung

Für die Dimensionen „Hyperglykämiewahrnehmung“ bzw. „Hypoglykämiewahrnehmung“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin.

Zusammenfassend gibt es bez. der Behandlungszufriedenheit keinen Unterschied zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin.

Tabelle 62: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin^a

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^b	DTSQc: Ergebnisse zum Studienende ^b DTSQs: Studienende – Baseline ^b	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Glargin – NPH)
3002	DTSQs	Behandlungszufriedenheit	30,14 (0,42) ^c , N = 223 [G] 30,35 (0,43) ^c , N = 208 [NPH]	1,98 (0,36) ^c , N = 223 [G] 1,67 (0,36) ^c , N = 208 [NPH]	0,31; 95%-KI [-0,58 ; 1,20] ^d ; p = 0,0634 ^e
		Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	3,5 (0,16) ^c , N = 221 [G] 3,2 (0,16) ^c , N = 204 [NPH]	-1,3 (0,14) ^c , N = 221 [G] -1,0 (0,14) ^c , N = 204 [NPH]	-0,3; 95%-KI [-0,6 ; 0,0] ^d ; p = 0,0829 ^e
		Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	0,7 (0,11) ^c , N = 217 [G] 0,8 (0,11) ^c , N = 205 [NPH]	0,3 (0,11) ^c , N = 217 [G] 0,2 (0,11) ^c , N = 205 [NPH]	0,0; 95%-KI [-0,2 ; 0,3] ^d ; p = 0,6831 ^e
3006	DTSQs	Behandlungszufriedenheit	30,0 (2,0; 36,0) ^f , N = 223 [G] 30,0(6,0; 36,0) ^f , N = 245[NPH]	2,0 (-25,0; 31,0) ^f , N = 223 [G] 2,0 (-11,0; 23,0) ^f , N = 245 [NPH]	p = 0,1538 ^e
		Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	3,0 (0; 6) ^f , N = 223 [G] 3,0 (0; 6) ^f , N = 245 [NPH]	-1,0 (-6; 5) ^f , N = 223 [G] -1,0 (-6; 4) ^f , N = 245 [NPH]	p = 0,4273 ^e
		Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	1,0 (0; 6) ^f , N = 221 [G] 1,0 (0; 5) ^f , N = 243 [NPH]	0,0 (-5; 6) ^f , N = 221 [G] 0,0 (-5; 6) ^f , N = 243 [NPH]	p = 0,6633 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn ^b	DTSQc: Ergebnisse zum Studienende ^b DTSQs: Studienende – Baseline ^b	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Glargin – NPH)	
4001 ^g	DTSQs	Behandlungszufriedenheit	29,27 (6,09), N = 37 [G](A) 27,69 (7,42), N = 36 [NPH] 28,32 (6,61), N = 35 [G](M)	2,11 (7,20), N = 35[G](A) 1,91 (7,79), N = 33 [NPH] 2,35 (8,73), N = 29 [G](M)	k.A.; <i>p</i> = 0,825 ^{d,h}
		Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	4,03 (2,38), N = 38 [G](A) 4,58 (1,73), N = 36 [NPH] 4,23 (1,77), N = 35 [G](M)	-2,08 (2,78), N = 36 [G](A) -2,18 (1,91), N = 33 [NPH] -2,10 (2,47), N = 29[G](M)	k.A.; <i>p</i> = 0,593 ^{d,h}
		Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	0,84 (1,33), N = 38 [G](A) 0,71 (1,55), N = 34 [NPH] 0,88 (1,34), N = 34 [G](M)	0,56 (2,03), N = 36 [G](A) 0,68 (2,34), N = 31 [NPH] 0,79 (2,27), N = 29 [G](M)	k.A.; <i>p</i> = 0,381 ^{d,h}

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn ^b	DTSQc: Ergebnisse zum Studienende ^b DTSQs: Studienende – Baseline ^b	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Glargin – NPH)
4001 ⁱ	DTSQs DTSQc	DTSQs (Status Version)	DTSQc (Change Version)	
	Behandlungszufriedenheit	28,42 (7,32), N = 131 [G](A) 29,65 (6,38), N = 132 [NPH] 28,64 (7,03), N = 151 [G](M)	16,00 (-3,0; 18,0) ^f , N = 106 [G](A) 15,00 (-12,0; 18,0) ^f , N = 95 [NPH] 16,00 (-8,0; 18,0) ^f , N = 118 [G](M)	k.A. p = 0,078 ^{e,h}
	Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	4,27 (1,92), N = 130 [G](A) 4,26 (1,58), N = 132 [NPH] 4,11 (1,96), N = 151 [G](M)	-0,81 (1,98), N = 106 [G](A) -0,68 (2,15), N = 95 [NPH] -1,15 (1,90), N = 118 [G](M)	k.A. p = 0,158 ^{d,h}
	Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	0,38 (0,95), N = 130 [G](A) 0,81 (1,59), N = 131 [NPH] 0,61 (1,33), N = 150 [G](M)	-0,93 (1,87), N = 106 [G](A) -0,88 (2,00), N = 95 [NPH] -0,60 (1,83), N = 118 [G](M)	k.A. p = 0,457 ^{d,h}

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn ^b	DTSQc: Ergebnisse zum Studienende ^b DTSQs: Studienende – Baseline ^b	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Glargin – NPH)
4002	DTSQs	DTSQs (Status Version)	DTSQs (Status Version)	
	Behandlungszufriedenheit	26,48 (0,426) ^c , N = 279 [G] 26,46 (0,394) ^c , N = 320 [NPH]	4,38 (0,361) ^c , N = 279 [G] 3,99 (0,333) ^c , N = 320 [NPH]	0,39; 95%-KI [-0,55; 1,33]; p = 0,4141 ^d
	Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	4,72 (0,091) ^c , N = 280 [G] 4,71 (0,084) ^c , N = 318 [NPH]	-2,44 (0,095) ^c , N = 280 [G] -2,54 (0,088) ^c , N = 318 [NPH]	0,10; 95%-KI [-0,14; 0,35]; p = 0,4100 ^d
	Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	0,62 (0,076) ^c , N = 281 [G] 0,62 (0,071) ^c , N = 316 [NPH]	0,92 (0,092) ^c , N = 281 [G] 1,00 (0,086) ^c , N = 316 [NPH]	-0,08; 95%-KI [-0,32; 0,16]; p = 0,4973 ^d
	DTSQc		DTSQc (Change Version)	
	Behandlungszufriedenheit		15,00 (-15,0; 18,0) ^f , N = 350 [G] 15,00 (-18,0; 18,0) ^f , N = 385 [NPH]	0,31; 95%-KI [-0,52; 1,14]; p = 0,4605 ^d
	Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)		-0,79 (0,105) ^c , N = 351 [G] -0,68 (0,101) ^c , N = 385 [NPH]	-0,12; 95%-KI [-0,40; 0,16]; p = 0,4138 ^d
	Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)		-0,36 (0,093) ^c , N = 351 [G] -0,35 (0,089) ^c , N = 385 [NPH]	-0,01; 95%-KI [-0,25; 0,24]; p = 0,9510 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn ^b	DTSQc: Ergebnisse zum Studienende ^b DTSQs: Studienende – Baseline ^b	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Glargin – NPH)
4013 ^j	DTSQc	DTSQc (Change Version)	DTSQc (Change Version)	
	Behandlungszufriedenheit	12,61 (5,87), N = 214 [G] 12,48 (6,25), N = 235 [NPH]	16,60 (2,55), N = 205 [G] 16,00 (3,30), N = 233 [NPH]	k.A. $p = 0,0190^1$
	Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	0,88 (2,14), N = 213 [G] 0,81 (2,22), N = 227 [NPH]	-0,57 (2,37), N = 202 [G] -0,91 (2,31), N = 230 [NPH]	k.A. $p = 0,1365^1$
	Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	-0,40 (1,33), N = 209 [G] -0,75 (1,88), N = 228 [NPH]	0,03 (2,09), N = 203 [G] -0,03 (2,13), N = 231 [NPH] ^k	k.A. $p = 0,7622^1$

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Skalenrichtung wurde zur einheitlichen Darstellung ggf. geändert.
- b: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichungen in Klammern, falls nicht anders angegeben.
- c: Angaben als adjustierte Mittelwert aus ANCOVA mit Standardfehler in Klammern.
- d: ANCOVA adjustiert für Behandlung, Zentrum und Baselinewerte
- e: p-Werte basieren auf ANCOVA für Rangdaten.
- f: Nur Studienteilnehmer aus den folgenden Ländern: Finnland, Italien, Niederlande, Portugal, Schweden und italienische Schweiz.
- g: p-Wert für 3-Gruppen-Vergleich.
- h: Nur Studienteilnehmer aus den folgenden Ländern: Österreich, Belgien, Deutschland, Irland, Spanien, französische und deutsche Schweiz und Großbritannien.
- i: Angaben als Median mit Minimum und Maximum in Klammern.
- j: Wegen Mangel an Angaben zu Median, Minimum und Maximum wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben, obwohl aus den Studien 4001 und 4002 bekannt ist, dass die Verteilung der Daten zur Behandlungszufriedenheit für den DTSQc extrem schief waren.
- k: Die Anzahl der Patienten für die NPH-Insulin-Gruppe wurde im Studienbericht mit 31 angegeben. Es wurde davon ausgegangen, dass es sich hierbei um einen Tippfehler handelt. In der Meta-Analyse wurde der vermutete Wert 231 eingesetzt. Dies hatte keinen relevanten Einfluss auf das Ergebnis.
- l: ANOVA adjustiert für Behandlung und Zentrum

kursiv: Angaben laut Studienbericht.

[D]: Detemir. [G] Glargin. (M): morgens appliziert. (A): abends appliziert. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. DTSQs: Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires. DTSQc: Veränderungsversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires.

Insulin Detemir plus Insulin Aspart vs. NPH-Insulin plus Insulin Aspart

Tabelle 63: Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrument zur Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata für Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Therapieschema Instrumente	Insulin Detemir vs. NPH-Insulin			
	je 1x o. 2x	je 1x (A)	je 2x	je 1x (A)
	+ Aspart	+ OAD	+ OAD	+ Aspart
DTSQs	1336			1659
NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. 1x: einmal tägliche Gabe. 2x: zweimal tägliche Gabe. OAD: Orale Antidiabetika. (A): abends. (M): morgens. DTSQs: Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire.				

Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

Nur zum Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“ lagen für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit vor. 2 Studien (1336, 1659) verwendeten den DTSQs. Da die Studien wegen des unterschiedlichen Therapieregimes inhaltlich nicht vergleichbar sind (Tabelle 21), konnten diese Studien nicht meta-analytisch zusammen gefasst werden. Aus diesem Grund werden diese im Folgenden einzeln beschrieben.

Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn

Für die Studie 1659 ist die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn gegeben. Die Baselinedaten der Gruppen zu Studienbeginn wurden für die Studie 1336 nicht berichtet (Tabelle 64).

Dimension „Behandlungszufriedenheit“ des DTSQs

Für die Studie 1336 zeigte sich für die Dimension Behandlungszufriedenheit des DTSQ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, gemessen anhand der Anzahl der Patienten, die eine positive Veränderung zu Baseline hatten (Tabelle 64). Daraus ergab sich weder eine Über- noch eine Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen in Bezug auf die Therapiezufriedenheit für diesen Vergleich.

Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ des DTSQs (Item 2)

Für die Studie 1336 wurde für die Dimension Hyperglykämiewahrnehmung des DTSQ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin Detemir und NPH-Insulin, gemessen anhand der Anzahl der Patienten, die eine positive Veränderung zu Baseline hatten, beobachtet (Tabelle 64).

Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ des DTSQs (Item 3)

Für die Studie 1336 ergaben sich für die Dimension Hypoglykämiewahrnehmung des DTSQs statistisch signifikant bessere Ergebnisse gemessen anhand der Anzahl der Patienten, die eine positive Veränderung zu Baseline hatten, für Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (3,80 [D] vs. 0,34 [NPH], $p = 0,0250$) (Tabelle 64).

Zusammenfassend ergab sich nur bez. der Hypoglykämiewahrnehmung ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir. Berücksichtigt man die Nichtberücksichtigungsraten von 10,9 % (Insulin Detemir) und 9,1 % (NPH-Insulin) für die Studie sowie das unverblindete Studiendesign, relativiert sich dieses Ergebnis. Da es sich nur um den Aspekt der Hypoglykämiewahrnehmung handelt, kann das Ergebnis nicht als ein Hinweis auf die Überlegenheit von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf die Therapiezufriedenheit angesehen werden.

Die Erfassung der Therapiezufriedenheit war gemäß Studienprotokoll für die Studie 1659 nicht geplant. Da die Daten jedoch zur Verfügung standen, konnte eine Auswertung vorgenommen werden.

Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn

Für den DTSQs kann die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn als gegeben betrachtet werden (Tabelle 64).

Dimension „Behandlungszufriedenheit“

Für die Studie 1659 zeigte sich für die Dimension „Behandlungszufriedenheit“ in der Statusversion des DTSQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu Gunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (Tabelle 64). Eine Umrechnung des

Effekts in Einheiten der Standardabweichung (Cohen's d) war aufgrund fehlender Angaben zu den Standardabweichungen nicht möglich. In Anbetracht der hohen Nichtberücksichtigungsrate von über 17 % bleibt das Ergebnis unklar.

Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ des DTSQs (Item 2) / Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ des DTSQs (Item 3)

Für die Studie 1659 ergab sich weder für die Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ noch die Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ des DTSQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Detemir und NPH-Insulin jeweils in Kombination mit Insulin Aspart, angegeben als Werte zum Studienende (Tabelle 64).

Tabelle 64: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Statusversion) – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn ^a	Ergebnisse zum Studienende (DTSQs) ^b	Gruppenunterschied der Therapiezufriedenheit (Detemir – NPH)
1336	DTSQs		Studienende – Baseline^c	
	<i>Behandlungszufriedenheit</i>	k.A.	3,54 (21,9), N = 304 [D] 3,00 (25,4), N = 150 [NPH]	OR ^d : 1,033; 95 %-KI [0,64; 1,67]; p = 0,8930
	<i>Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)</i>	k.A.	10,7 (33,2), N = 303 [D] 11,0 (36,3), N = 150 [NPH]	OR ^d : 0,71; 95 %-KI [0,44; 1,14]; p = 0,1550
	<i>Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)</i>	k.A.	3,80 (32,0), N = 303 [D] 0,34 (32,0), N = 148 [NPH]	OR ^d : 1,89; 95 %-KI [1,07; 3,33]; p = 0,0250
1659 ^e	DTSQs		Studienende	
	<i>Behandlungszufriedenheit</i>	21,68 (7,04), N = 115 [D] 22,51 (7,78), N = 136 [NPH]	30,0 (0,62), N = 104 [D] 28,0 (0,56), N = 125 [NPH]	1,98; 95 %-KI [0,33; 3,63]; p = 0,0190
	<i>Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)</i>	4,58 (1,26), N = 118 [D] 4,32 (1,41), N = 138 [NPH]	2,31 (0,16), N = 111 [D] 2,57 (0,14), N = 134 [NPH]	-0,25; 95 %-KI [-0,68; 0,17]; p = 0,2366
	<i>Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)</i>	1,63 (1,51), N = 117 [D] 1,65 (1,51), N = 137 [NPH]	1,76 (0,16), N = 112 [D] 2,07 (1,41), N = 133 [NPH]	-0,31; 95 %-KI [-0,73; 0,10]; p = 0,1407

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Statusversion) – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

a: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern.

b: Angaben als Mittelwert mit Standardfehler in Klammern.

c: Werte basieren auf von 0 bis 100 normierten Werten, wie in Tabelle 60.

d: *Logistische Regression adjustiert für Land und Score zu Studienbeginn mit Odds für positive Veränderung zu Baseline unter [D] im Verhältnis zu [NPH].*

e: *ANCOVA adjustiert für Score zu Studienbeginn*

[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. ITT: Intention-to-Treat. DTSQs: Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires.

kursiv: Angaben laut Studienbericht.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

In den Studien 1431 und 2175 zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin wurde die Behandlungszufriedenheit mit dem ITSQ evaluiert.

Vergleichbarkeit zu Studienbeginn

Für beide Studien (1431, 2175) sind die Gruppen zu Baseline vergleichbar.

Ergebnisse zum Gesamtscore und den Subskalen

Da die Studie 1431 mit einer Rate von bis zu 43 % sehr hohe Nichtberücksichtigungsraten aufgrund von fehlenden Scores bzw. Fragebögen aufwies und für diesen Vergleich lediglich 2 Studien vorliegen, wurde von einer meta-analytischen Zusammenfassung dieser Studie mit der Studie 2175 abgesehen. Die Ergebnisse der beiden Studien werden deshalb einzeln berichtet.

Keine der beiden Studien berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sowohl für den Gesamtscore als auch für die einzelnen Dimensionen „Inconvenience“, „Lifestyle“, „Hypoglycaemic Control“ und „Delivery System“. Nur für die Dimension „Glycaemic Control“ zeigte sich bei der eigenen Berechnung mittels t-Tests ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten von Insulin Glargin für die Studie 1431 nach 52 Wochen. Wegen der hohen Rate fehlender Werte bei der Studie 1431 ist die Validität dieses Ergebnisses unzureichend.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob sich bez. der Dimension „Glycaemic Control“ des Konstrukts „Therapiezufriedenheit“ Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Insulin Detemir und einer mit Insulin Glargin ergeben. Für alle anderen Dimensionen ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 65: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Instrument		Werte zu Studienbeginn ^a	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 24 Wochen) ^a	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 52 Wochen) ^a	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Detemir – Glargin)
1431	ITSQ	Gesamtscore	69,8 (17,3), N = 156 [D] 67,1 (15,8), N = 76 [G]	7,48 ^b (1,36) ^c , N = 137 [D] 3,92 ^b (1,81) ^c , N = 66 [G]	9,08 ^b (1,42) ^c , N = 123 [D] 6,61 ^b (1,88) ^c , N = 62 [G]	3,56; 95 %-KI [-0,43; 7,54]; p = 0,080 ^d (24 Wochen) 2,47; 95%-KI [-1,74; 6,67]; p = 0,248 ^d (52 Wochen)
		Inconvenience	80,0 (21,7), N = 173 [D] 77,0 (21,0), N = 86 [G]	-1,4 (23,2), N = 162 [D] -0,7 (21,8), N = 81 [G]	2,4 (21,6), N = 144 [D] 1,8 (19,3), N = 74 [G]	-0,7; 95 %-KI [-6,80; 5,40] p = 0,8212 ^c (24 Wochen) 0,6; 95 %-KI [-5,28; 6,48] p = 0,8407 ^c (52 Wochen)
		Lifestyle	70,7 (22,5), N = 179 [D] 65,2 (20,0), N = 88 [G]	-2,4 (24,4), N = 165 [D] 0,0 (22,2), N = 82 [G]	0,5 (24,9), N = 148 [D] 1,6 (24,5), N = 75 [G]	-2,4; 95 %-KI [-8,71; 3,91] p = 0,4542 ^c (24 Wochen) -1,1; 95 %-KI [-8,02; 5,82] p = 0,7543 ^c (52 Wochen)
		Hypoglycaemic control	74,8 (20,3), N = 177 [D] 71,2 (19,2), N = 86 [G]	1,9 (21,8), N = 166 [D] 1,4 (19,7), N = 81 [G]	4,0 (22,3), N = 146 [D] 2,5 (22,3), N = 74 [G]	0,5; 95 %-KI [-5,14; 6,14] p = 0,8616 ^c (24 Wochen) 1,5; 95 %-KI [-4,77; 7,77] p = 0,6378 ^c (52 Wochen)

(Fortsetzung)

Tabelle 65 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Instrument		Werte zu Studienbeginn ^a	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 24 Wochen) ^a	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 52 Wochen) ^a	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Detemir – Glargin)
1431	ITSQ	Glycaemic control	52,8 (26,2), N = 174[D] 46,1 (26,0), N = 87[G]	20,4 (29,3), N = 161[D] 25,6 (26,8), N = 81[G]	20,9 (29,6), N = 144 [D] 30,3 (28,9), N = 74 [G]	-5,2; 95 %-KI [-12,85; 2,45] p = 0,1816 ^c (24 Wochen) -9,4; 95 %-KI [-17,68; -1,12] p = 0,0262 ^c (52 Wochen)
		Delivery system	72,5 (21,9), N = 158[D] 73,0 (20,7), N = 79[G]	8,4 (22,4), N = 143[D] 3,4 (19,7), N = 72[G]	9,2 (22,5), N = 128 [D] 7,6 (18,4), N = 64	5,0; 95 %-KI [-1,13; 11,13] p = 0,1096 ^c (24 Wochen) 1,6; 95 %-KI [-4,81; 8,01] p = 0,6231 ^c (52 Wochen)

(Fortsetzung)

Tabelle 65 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Instrument		Werte zu Studienbeginn ^a	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 24 Wochen)	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 52 Wochen)	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Detemir – Glargin) ^c
2175	ITSQ	Gesamtscore	69,2 (17,21), N = 164 [D] 71,4 (17,29), N = 93[G]	4,1 (1,21) ^c , N = 235 [D] 2,3 (1,61) ^c , N = 117[G]	- -	1,83; 95 %-KI [-2,13; 5,79]; p = 0,3647
		Inconvenience	74,7 (21,33), N = 176 [D] 79,9 (21,95), N = 98 [G]	-1,4 (1,52) ^c , N = 264[D] -3,2 (2,05) ^c , N = 122[G]	- -	1,82; 95 %-KI [-3,20; 6,84]; p = 0,4778
		Lifestyle	63,7 (23,94), N = 174[D] 68,9 (23,16), N = 99[G]	-3,0 (1,54) ^c , N = 243[D] -3,1 (2,06) ^c , N = 124[G]	- -	0,12; 95 %-KI [-4,94; 5,17]; p = 0,9637
		Hypoglycaemic control	70,6 (22,78), N = 179[D] 77,6 (21,50), N = 99[G]	1,6 (1,48) ^c , N = 245 [D] 0,3 (2,00) ^c , N = 122[G]	- -	1,25; 95 %-KI [-3,66; 6,16]; p = 0,6185
		Glycaemic control	53,7 (26,52), N = 196[D] 49,6 (27,36), N = 96[G]	18,2 (1,63) ^c , N = 243[D] 22,8 (2,35) ^c , N = 121[G]	- -	-4,53; 95 %-KI [-10,15; 1,09]; p = 0,1151
		Delivery system	73,1 (20,54), N = 178[D] 72,8 (21,31), N = 95[G]	5,9 (1,34) ^c , N = 244[D] 2,7 (1,84) ^c , N = 120[G]	- -	3,26; 95 %-KI [-1,20; 7,72]; p = 0,1537
a: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern, falls nicht anders angegeben. b: Angaben als adjustierte Mittelwerte aus ANCOVA c: Standardfehler d: ANCOVA adjustiert für Land und Score zu Studienbeginn e: Eigene Berechnung mittels t-Test. ITSQ: Insulin treatment satisfaction questionnaire. ANCOVA: Analysis of covariance. ITT: Intention-to-Treat. [D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. KI: Konfidenzintervall. <i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht.						

5.3.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Angaben zu sonstigen unerwünschten Ereignissen (außer Hypoglykämien) waren in den öffentlich zugänglichen Publikationen insgesamt unzureichend, während sich den Studienberichten detaillierte Angaben entnehmen ließen. Keine der Studien war darauf ausgelegt, primär generelle Sicherheitsaspekte der langwirksamen Insulinanaloga zu untersuchen. In Tabelle 66 bis Tabelle 68 sind mit dem Ziel einer vergleichenden Einschätzung des Schadenpotenzials Ergebnisse zu folgenden einzelnen Zielkriterien dargestellt: Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis; Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; Anteil Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen; Änderung des Körpergewichts bzw. des BMI. Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis sind lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt und nicht relevant für das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung. Zusätzlich werden Angaben zu Reaktionen an der Einstichstelle dargestellt, da diese potenzielle Nebenwirkung von der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA in dem Dokument „Procedural steps taken and scientific information after the authorisation“ [18] im Zusammenhang mit der Anwendung langwirksamer Insulinanaloga thematisiert wurde.

Das Auftreten der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse wird als nur bedingt abhängig vom jeweiligen angewandten Therapieschema gesehen, sodass hier sinnvoll erscheint, jeweils alle Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Detemir vs. Insulin Glargin meta-analytisch zusammenzufassen.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die relevanten Angaben zur Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 66 dargestellt.

Tabelle 66: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
3002	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 185 (64,0%) [G] vs. 193 (68,7%) [NPH]; p = 0,2383^b Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 46 (15,9%) [G] vs. 41 (14,6%) [NPH]; p = 0,6598^b Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>5 (1,7%) [G] vs. 7 (2,5%) [NPH]; p = 0,5269^b</i>	<i>9 (3,1%) [G] vs. 11 (3,9%) [NPH]; p = 0,6036^b</i>	<i>2,0 (3,5) [G] vs. 1,9 (3,3) [NPH]^c; p = 0,58</i>	<i>k.A.</i>
3006	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 218 (84,2%) [G] vs. 218 (84,2%) [NPH]; p = 1,000^b Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 35 (13,5%) [G] vs. 36 (13,9%) [NPH]; p = 0,8983^b Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>9 (3,5%) [G] vs. 7 (2,7%) [NPH]; p = 0,6115^b</i>	<i>31 (12,0%) [G] vs. 22 (8,5%) [NPH]; p = 0,1920^b</i>	<i>0,4 (3,6) [G] vs. 1,4 (3,5) [NPH]; p = 0,0007</i>	<i>k.A.</i>
Sub- gruppe 1 ^d	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 43 (83%) [G] vs. 41 (85%) [NPH]; p = 0,7104^b Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 5 (10%) [G] vs. 8 (17%) [NPH]; p = 0,2949^b Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>1 (1,9%) [G] vs. 2 (4,2%) [NPH]^e; p = 0,5111^b</i>	<i>k.A.^f</i>	<i>0,4 [G] vs. 1,4 [NPH]; p = 0,0007^g</i>	<i>k.A.</i>
Sub- gruppe 2 ^h	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 175 (84,5%) [G] vs. 177 (83,9%) [NPH]; p = 0,8544^b Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 30 (14,5%) [G] vs. 28 (13,3%) [NPH]; p = 0,7177^b Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>8 (3,9%) [G] vs. 5 (2,4%) [NPH]; p = 0,3786^b</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 66 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
3102	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 110 (69,6%) [G] vs. 113 (71,1%) [NPH] ^f , p=0,8065 <i>Ereignisse insgesamt:</i> k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 4 (2,5%) [G] vs. 5 (3,1%) [NPH] ^e , p = 0,7425 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> k.A.	2 (1,3%) [G] vs. 1 (0,6%) [NPH] ^e ; p = 0,5581 ^b	1 (0,6%) [G] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,9964 ^b	1,7 [G] vs. 1,5 [NPH]; p = 0,7889	k.A.
4001	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 153 (64%) [G](M) vs. 149 (65,6%) [G](A) vs. 152 (65,2%) [NPH]; G(M) vs. NPH: p = 0,8774 ^b G(A) vs. NPH: p = 0,9277 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 403 [G](M) vs. 414 [G](A) vs. 423 [NPH]; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 19 (8,0%) [G](M) vs. 21 (9,3%) [G](A) vs. 22 (9,4%) [NPH] G(M) vs. NPH: p = 0,5841 ^b G(A) vs. NPH: p = 0,9439 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 25 [G](M) vs. 32 [G](A) vs. 26 [NPH]; p: k.A.	5 (2,1%) [G](M) vs. 4 (1,8%) [G](A) vs. 7 (3,0%) [NPH]; „n.s.” G(M) vs. NPH: p = 0,5387 ^b G(A) vs. NPH: p = 0,3833 ^b	17 (7,2%) [G](M) vs. 17 (7,5%) [G](A) vs. 21 (9,0%) [NPH] G(M) vs. NPH: p = 0,4644 ^b G(A) vs. NPH: p = 0,5528 ^b	3,9 (4,5) [G](M) vs. 3,7 (3,6) [G](A) vs. 2,9 (4,3) [NPH]; p = 0,647 ⁱ	1,4 (1,6) [G](M) vs. 1,3 (1,3) [G](A) vs. 1,1 (1,6) [NPH]; p = 0,438
4002	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 304 (82,8%) [G] vs. 294 (75,6%) [NPH]; p = 0,0142 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 25 (6,8%) [G] vs. 27 (6,9%) [NPH]; p = 0,9442 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> k.A.	6 (1,6%) [G] vs. 4 (1,0%) [NPH]; p = 0,4656 ^b	15 (4,1%) [G] vs. 11 (2,8%) [NPH]; p = 0,3423 ^b	3,0 (0,2) [G] vs. 2,8 (0,2) [NPH] ^j ; p = 0,3496	1,0 (0,1) [G] vs. 1,0 (0,1) [NPH] ^j ; p = 0,4217

(Fortsetzung)

Tabelle 66 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
4012	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 120 (54,3%) [G] vs. 130 (58,3%) [NPH] p = 0,3958 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 10 (4,5%) [G] vs. 12 (5,4%) [NPH]; p = 0,6776 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 13 [G] vs. 12 [NPH]; p: k.A.	5 (2,3%) [G] vs. 2 (0,9%) [NPH]; p = 0,2481 ^b	19 (8,6%) [G] vs. 19 (8,5%) [NPH]; p = 0,9768 ^b	3,56 [G] vs. 3,21 [NPH] ^k ; p = 0,157	1,4 [G] vs. 1,3 [NPH] ^k ; p = 0,2945
4013	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 137 (59%) [G] vs. 150 (60%) [NPH] p = 0,8771 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 387 [G] vs. 465 [NPH]; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 10 (4,3%) [G] vs. 10 (4,0%) [NPH]; p = 0,8567 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 10 [G] vs. 10 [NPH]; p: k.A.	2 (0,9%) [G] vs. 0 (0,0%) [NPH]; p = 0,1404 ^b	23 (10,0%) [G] vs. 29 (11,6%) [NPH]; p = 0,5620 ^b	3,9 (3,5) [G] vs. 3,5 (3,3) [NPH]; p = 0,151	1,5 (1,4) [G] vs. 1,3 (1,3) [NPH]; p = 0,12
6001	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 33 (54%) [G] vs. 24 (49%) [NPH] p = 0,5933 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 64 [G] vs. 61 [NPH]; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 3 ¹ [G] vs. 4 [NPH]; p = 0,4883 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 7 [G] vs. 8 [NPH]; p: k.A.	1 (1,6%) [G] vs. 1 (2,0%) [NPH]; p = 0,8755 ^b	0 (0,0%) [G] vs. 1 (2,0%) [NPH]; p = 0,2623 ^b	2,6 (4,4) [G] vs. 3,5 (4,8) [NPH]; p = 0,1436	0,9 (1,5) [G] vs. 1,2 (1,6) [NPH]; p = 0,1339

(Fortsetzung)

Tabelle 66 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Angaben als „Patienten mit mindestens einem Ereignis“. Die Zahlen stellen die Summe aller Patienten dar, bei denen unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle aufgetreten waren.
- b: Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test.
- c: Laut Studienbericht: 1,3 kg [G] vs. 1,1 kg [NPH].
- d: Subgruppe der Patienten, die vor und während der Studie einmal täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, aus der Gesamtgruppe der Studie 3006, publiziert in Fonseca 2004.
- e: Prozentzahlen errechnet.
- f: Blutungen an der Injektionsstelle gehörten in dieser Subgruppe zu den meisten unerwünschten Ereignissen, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation gesetzt wurden.
- g: Vermutlich Übertragungsfehler, da sowohl Mittelwerte als auch p-Wert denen der Gesamtgruppe entsprechen.
- h: Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin aus der Gesamtgruppe der Studie 3006.
- i: Der p-Wert wurde so im Studienbericht angegeben, erscheint jedoch, verglichen mit dem Schätzer und der Standardabweichung, unplausibel hoch.
- j: Adjustierte Mittelwerte (Standardfehler). In die Meta-Analysen gingen folgende rohe Werte ein, Angaben als Mittelwert der Gewichtsänderung in kg (Standardabweichung): 3,0 (3,4) [G] vs. 2,8 (3,1) [NPH] bzw. Angaben als Mittelwert der Änderung des BMI in kg/m^2 (Standardabweichung): 1,01 (1,14) [G] vs. 0,94 (1,04) [NPH].
- k: Adjustierte Mittelwerte. In die Meta-Analysen gingen folgende rohe Werte ein, Angaben als Mittelwert der Gewichtsänderung in kg (Standardabweichung): 3,0 (2,5) [G] vs. 2,7 (2,7) [NPH] bzw. Angaben als Mittelwert der Änderung des BMI in kg/m^2 (Standardabweichung): 1,18 (0,99) [G] vs. 1,08 (1,08) [NPH].
- l: Die Publikation Yki-Järvinen 2006 berichtet nur 1 schwerwiegendes Ereignis in der Insulin-Glargin-Gruppe.

UE: Unerwünschte Ereignisse. k.A.: keine Angaben. [G]: Insulin Glargin. (M): morgendliche Gabe. (A): abendliche Gabe. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. BMI: Body-Mass-Index.

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Angaben zu Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis fanden sich für alle Studien zu dieser Fragestellung. Insgesamt zeigte sich bez. dieses Parameters kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen (Abbildung 24). Der gepoolte Effektschätzer ergibt ein relatives Risiko von 0,99.

Zu den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse fanden sich zu allen Studien Angaben, für die Studien 4002 und 4012 lediglich im Studienbericht. Auch bez. dieses Parameters zeigten sich weder bezogen auf die Einzelstudien noch in der zusammenfassenden Meta-Analyse (Abbildung 25) auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich des Verlaufes des Körpergewichts kam es in allen Studien in jeweils beiden Behandlungsgruppen zu einer Gewichtszunahme. Diese reichte von 0,4 kg bis 3,9 kg. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich, bezogen auf die Einzelstudien, lediglich in der Studie 3006. Hier kam es zu einer signifikant geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin ($p = 0,0007$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug hier 1,0 kg, bezogen auf die Gewichtsänderung von Studienbeginn bis -ende, wobei die klinische Relevanz dieses Unterschieds unklar ist. In der Publikation Fonseca 2004 waren bez. des Gewichtsverlaufes die Mittelwerte und der p-Wert des Gruppenvergleichs für die Subgruppe der Patienten, die vor der Studie einmal täglich Basalinsulin erhalten hatten, identisch mit denen, wie sie in der Publikation Rosenstock 2001 und im Studienbericht zur Studie 3006 für die Gesamtgruppe angegeben waren. Diese unwahrscheinliche Übereinstimmung deutet somit auf einen Übertragungsfehler hin. Für die Subgruppe der Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin erhalten hatten, fanden sich keine Angaben zum Gewichtsverlauf. Bei der Zusammenfassung aller Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei jedoch sehr hoher Heterogenität ($I^2 = 64,4\%$), sodass diese Meta-Analyse nicht als sinnvoll beurteilt wurde (keine Abbildung). Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden nur die Studien zusammengefasst, in denen nur OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung eingesetzt wurden (Abbildung 26). Dies waren alle Studien zu dieser Fragestellung bis auf Studie 3006. Die Heterogenität sank auf $I^2 = 0\%$, sodass die Studie 3006 wohl wesentlich für die hohe Heterogenität verantwortlich war. Bei den Studien mit OAD zeigte sich, dass NPH-Insulin im Studienverlauf zu einer statistisch signifikant geringeren mittleren Gewichtszunahme von 0,3 kg (gepoolter Schätzer der Meta-Analyse) führte als Insulin Glargin. Von einem klinisch relevanten Unterschied ist jedoch nicht auszugehen.

Angaben zum Verlauf des BMI fanden sich für die Studien 4001, 4002, 4012, 4013 und 6001 (alle zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich und in Kombination mit OAD) zum Teil nur in den Studienberichten. In keiner Studie zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine

Zusammenfassung der vorhandenen Informationen in einer Meta-Analyse zeigte eine statistisch signifikant höhere mittlere Zunahme des BMI um $0,11 \text{ kg/m}^2$ unter Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin (Abbildung 27). Von einem klinisch relevanten Unterschied ist jedoch ebenfalls nicht auszugehen.

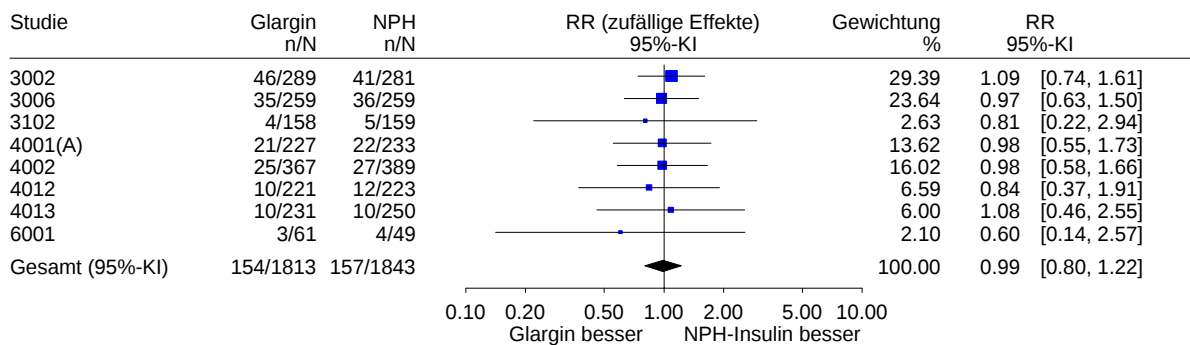
In allen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin fanden sich Angaben zu Reaktionen an der Injektionsstelle. Bez. des Anteils der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle erlitten hatten, zeigten sich, bezogen auf die Einzelstudien, größtenteils keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zu einem numerisch auffälligen, statistisch aber nicht signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Insulin Glargin kam es lediglich in der Studie 3006, in der 12,0% der Patienten in der Glargin-Gruppe Reaktionen an der Injektionsstelle zeigten im Vergleich zu 8,5% in der NPH-Insulin-Gruppe. Die zusammenfassende Auswertung in einer Meta-Analyse ergab keinen statistisch signifikanten oder numerisch auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Komplex „sonstige unerwünschte Ereignisse einschließlich Gewichtsverlauf und Reaktionen an der Injektionsstelle“ kein Nachweis einer Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen.

Glargin vs. NPH-Insulin

Anteil Patienten mit schwerwiegenden UE

Distanzmaß: Relatives Risiko

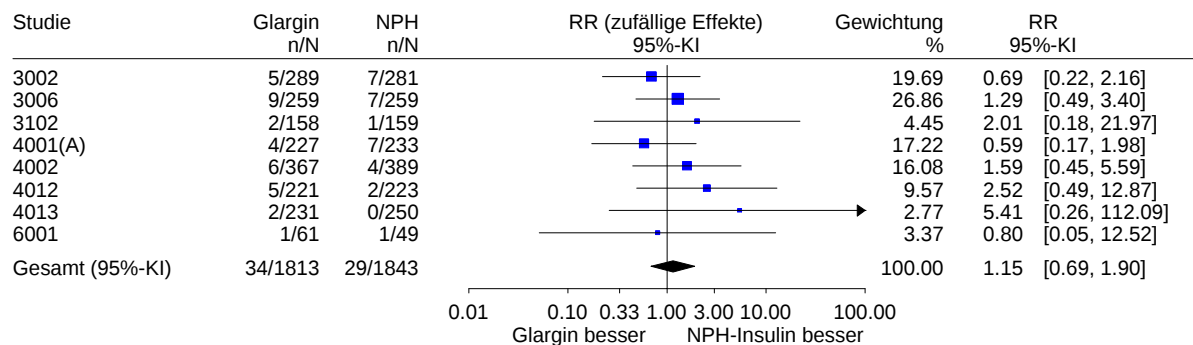


Heterogenität: $Q=0.99$, $df=7$ ($p=0.995$), $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=-0.09 ($p=0.926$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 24: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

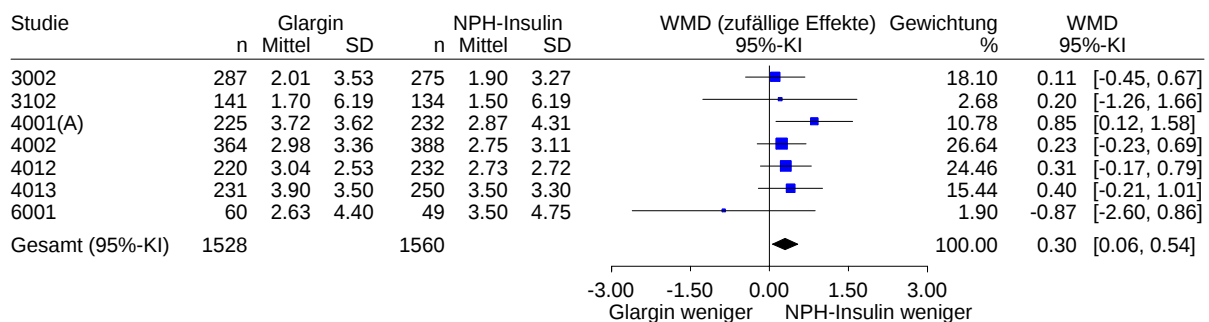
Glargin vs. NPH-Insulin
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=4.42$, $df=7$ ($p=0.730$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.53 ($p=0.593$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 25: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Glargin vs. NPH-Insulin
Änderung des Körpergewichts (kg)
Distanzmaß: Differenz der Mittelwerte



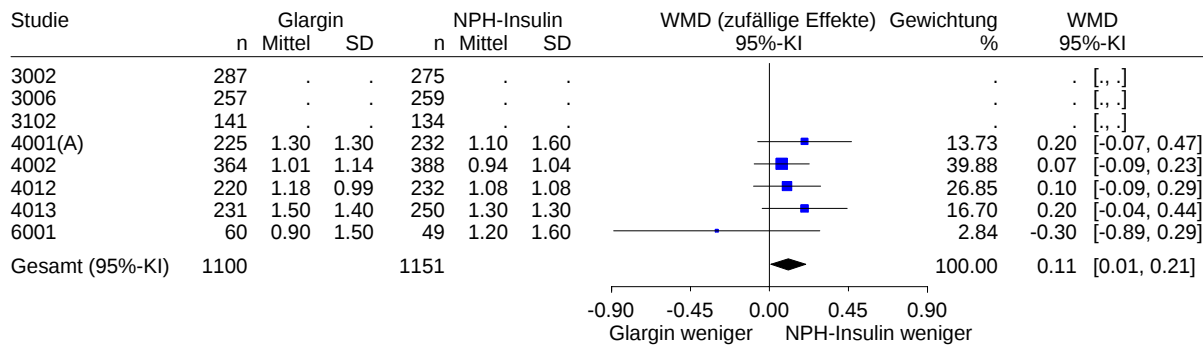
Heterogenität: $Q=4.58$, $df=6$ ($p=0.598$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=2.45 ($p=0.014$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 26: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Studien mit OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (Sensitivitätsanalyse); Gewichtsverlauf (SD für Studie 3102 aus p-Wert und n berechnet)

Glargin vs. NPH-Insulin

Änderung des BMI

Distanzmaß: Differenz der Mittelwerte

Heterogenität: $Q=3.1$, $df=7$ ($p=0.876$), $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=2.12 ($p=0.034$), $\tau^2=0.000$

Anmerkung: Für Studien, zu denen keine Angaben zur Änderung des BMI vorlagen, wurden Mittelwert und Standardabweichung mit einem Punkt gekennzeichnet. Diese Studien gingen nicht in die Berechnung des gepoolten Schätzers und der Gesamtzahl der Patienten für jede Behandlungsgruppe ein. Insgesamt liegen für ca. 38% der Patienten keine Informationen zu dieser Zielgröße vor.

Abbildung 27: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Verlauf des BMI

Glargin vs. NPH-Insulin

Reaktionen an der Injektionsstelle

Distanzmaß: Relatives Risiko

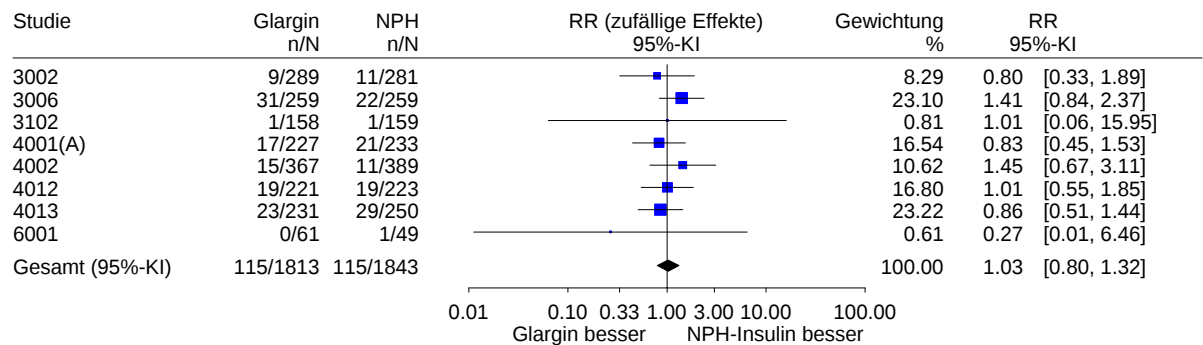
Heterogenität: $Q=4.14$, $df=7$ ($p=0.764$), $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=0.21 ($p=0.833$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 28: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die relevanten Angaben zur Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 67 dargestellt.

In der Publikation Hermansen 2006 zur Studie 1530 fanden sich keine Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Durch die zusätzlichen Informationen aus den Studienberichten der Studien zu dieser Fragestellung fanden sich insgesamt jedoch ausreichend transparente Daten bez. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Bezüglich des Parameters „Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis“ zeigte sich in der Studie 1336 eine numerische Auffälligkeit zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin Detemir, die durch die Ergebnisse in den Studien 1337, 1530 und 1659 jedoch nicht bestätigt wurde. In einer zusammenfassenden Meta-Analyse zeigten sich ebenfalls keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 29).

Angaben zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse fanden sich zu allen Studien. In der Studie 1336 traten numerisch auffällig mehr Therapieabbrüche unter Insulin Detemir auf. Es ließ sich kein Grund identifizieren, der für diesen Gruppenunterschied verantwortlich war. Für die weiteren Studien zeigte sich bez. der Therapieabbrecher kein numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In einer Meta-Analyse aller 4 Studien fanden sich ebenfalls keine auffälligen Unterschiede (Abbildung 30).

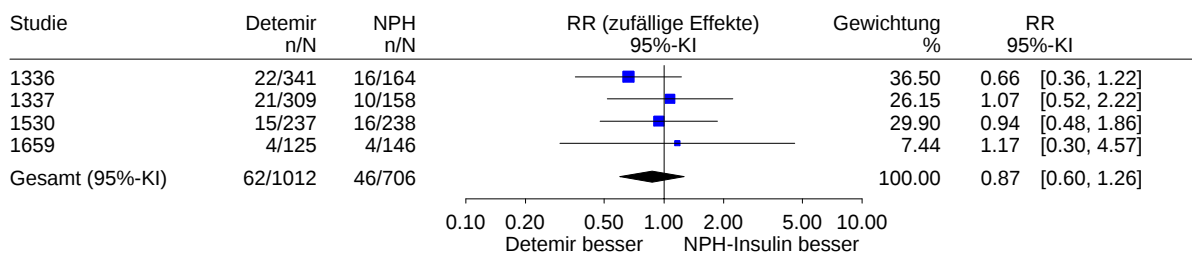
Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin fanden sich in der Publikation Hermansen 2006 zur Studie 1530 Angaben zu Reaktionen an der Injektionsstelle, dort allerdings lediglich zu Ereignissen, die in einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation gesetzt wurden. Deshalb wurden in Tabelle 67 ausschließlich, auch für diese Studie, die Informationen aus den Studienberichten dargestellt. Ein numerisch auffälliger, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Studie 1530, in der mehr Patienten unter Insulin Detemir mindestens eine Reaktion an der Injektionsstelle zeigten als unter NPH-Insulin. In der Meta-Analyse aller 4 Studien zeigte der Gesamtschätzer hingegen keinen numerisch auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt moderater Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 40,2\%$; Abbildung 31). Die Heterogenität wurde maßgeblich von der Studie 1337 beeinflusst, wobei sich keine offensichtliche inhaltliche Ursache ausmachen ließ. Insgesamt ist die Gesamtaussage zum Parameter „Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle“ als unklar zu bewerten.

In jeder der 4 Studien zu dieser Fragestellung war die Gewichtszunahme in der Insulin-Detemir-Gruppe statistisch signifikant geringer als unter NPH-Insulin. In der Studie 1337 kam es sogar zu einer geringfügigen Gewichtsabnahme nach 6 Monaten unter Insulin Detemir. Die Differenzen der Mittelwerte zwischen den Gruppen bewegten sich zwischen 0,8 kg und 1,6 kg. Eine Meta-Analyse der Ergebnisse dieser Studien zeigte eine statistisch signifikant geringere mittlere Gewichtszunahme (Differenz: 1,1 kg) unter Insulin Detemir.

Dieser Unterschied ist jedoch insgesamt von unklarer klinischer Relevanz. Angaben zur Änderung des BMI fanden sich lediglich für Studie 1659. Hier kam es zu einer statistisch signifikant niedrigeren mittleren Zunahme des BMI von 0,6 kg/m² unter Insulin Detemir, die ebenfalls von unklarer klinischer Relevanz ist.

Zusammengefasst zeigte sich kein Nachweis für eine Überlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

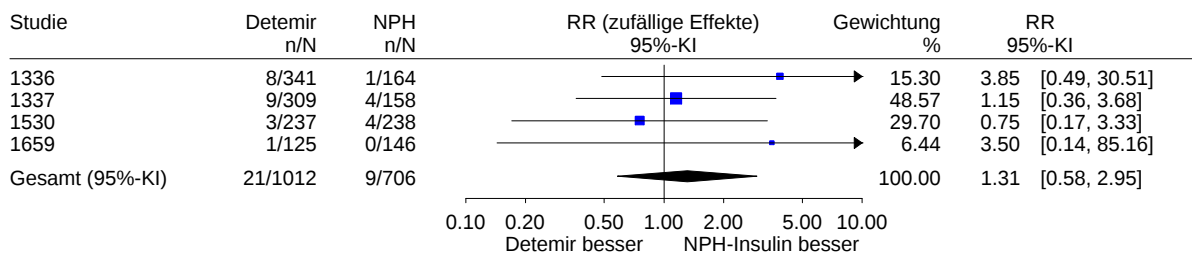
Detemir vs. NPH-Insulin
Anteil Patienten mit schwerwiegenden UE
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=1.31$, $df=3$ ($p=0.726$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.73$ ($p=0.465$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 29: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

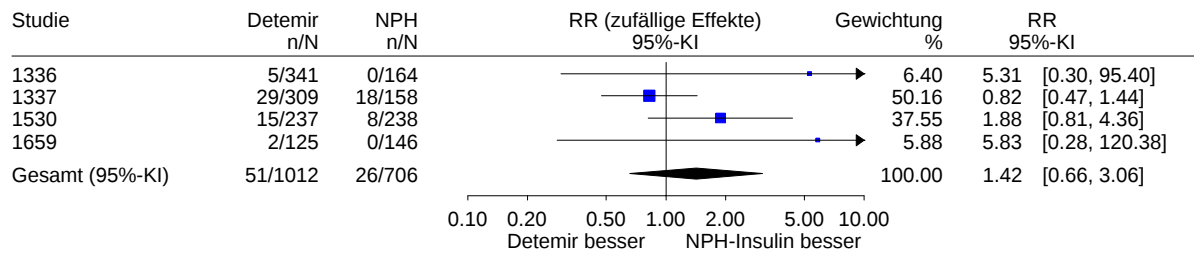
Detemir vs. NPH-Insulin
Therapieabbrüche wegen UE
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=2.03$, $df=3$ ($p=0.566$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.66$ ($p=0.512$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 30: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

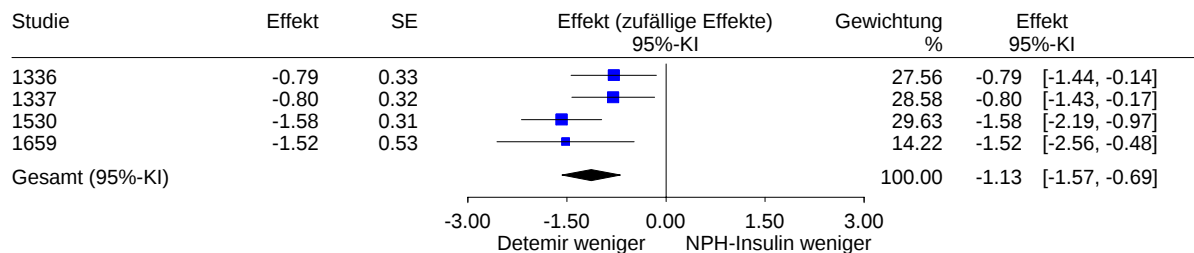
Detemir vs. NPH-Insulin
Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=5.01$, $df=3$ ($p=0.171$), $I^2=40.2\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.9 ($p=0.370$), $\tau^2=0.226$

Abbildung 31: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle

Detemir vs. NPH-Insulin
Änderung des Körpergewichts (kg)
Distanzmaß: absolute Differenz



Heterogenität: $Q=4.77$, $df=3$ ($p=0.189$), $I^2=37.1\%$
Gesamteffekt: Z Score=-5.03 ($p=0.000$), $\tau^2=0.074$

Abbildung 32: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Änderung des Körpergewichts

Tabelle 67: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
1336	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 213 (62,5%) [D] vs. 103 (62,8%) [NPH] ^b ; p = 0,9408 ^c <i>Ereignisse insgesamt:</i> 538 [D] vs. 252 [NPH] ^b ; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 22 (6,5%) [D] vs. 16 (9,8%) [NPH] ^b ; p = 0,1874 ^c <i>Ereignisse insgesamt:</i> 29 [D] vs. 18 [NPH] ^b ; p: k.A.	8 (2,3%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH] ^b ; p = 0,1673 ^c	5 (1,5%) [D] vs. 0 (0%) [NPH] ^b ; p = 0,1191 ^c	0,4 [D] vs. 1,3 [NPH]; p = 0,017 ^d	k.A.
1337	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 214 (69,3%) [D] vs. 102 (64,6%) [NPH] ^b ; p = 0,3044 ^c <i>Ereignisse insgesamt:</i> 697 [D] vs. 351 [NPH] ^b ; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 21 (6,8%) [D] vs. 10 (6,3%) [NPH] ^b ; p = 0,8479 ^c <i>Ereignisse insgesamt:</i> 28 [D] vs. 21 [NPH] ^b ; p: k.A.	9 (2,9%) [D] vs. 4 (2,5%) [NPH] ^b ; p = 0,8128 ^c	29 (9,4%) [D] vs. 18 (11,4%) [NPH] ^b ; p = 0,4951 ^c	-0,4 (3,1) [D] vs. 0,4 (3,4) [NPH]; p = 0,030 ^e	k.A.
1530	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 119 (50,2%) [D] vs. 114 (47,9%) [NPH]; p = 0,6143 ^c <i>Ereignisse insgesamt:</i> 300 [D] vs. 275 [NPH]; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 15 (6,3%) [D] vs. 16 (6,7%) [NPH]; p = 0,8621 ^c <i>Ereignisse insgesamt:</i> 16 [D] vs. 22 [NPH]; p: k.A.	3 (1,3%) [D] vs. 4 (1,7%) [NPH]; p = 0,7075 ^c	15 (6,3%) [D] vs. 8 (3,4%) [NPH]; p = 0,1319 ^c	1,2 (0,3) ^f [D] vs. 2,8 (0,3) ^f [NPH]; p < 0,001 ^g	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 67 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
1659	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 58 (46,4%) [D] vs. 45 (30,8%) [NPH]; p = 0,0084 ^c <i>Ereignisse insgesamt:</i> 91 [D] vs. 73 [NPH]; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 4 (3,2%) [D] vs. 4 (2,7%) [NPH]; p = 0,8234 ^c <i>Ereignisse insgesamt:</i> 6 [D] vs. 4 [NPH]; p: k.A.	1 (0,8%) [D] vs. 0 (0%) [NPH]; p = 0,2789 ^c	2 (1,6%) [D] vs. 0 (0%) [NPH]; p = 0,1250 ^c	0,42 (0,28) ^f [D] vs. 1,94 (0,26) ^f [NPH]; p = 0,0001 ^h	0,17 (0,1) ^f [D] vs. 0,77 (0,1) ^f [NPH]; p < 0,0001 ⁱ
a: Angaben als „Patienten mit mindestens einem Ereignis“. Die Zahlen stellen die Summe aller Patienten dar, bei denen unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle aufgetreten waren. b: 2:1-Randomisierung. c: Eigene Berechnung mittels χ^2-Test. d: Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich des Körpergewichts zu Studienende. Differenz = -0,79, 95%-KI [-1,44; -0,14]; ANOVA, adjustiert für Zentrum und Körpergewicht zu Studienbeginn. e: Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich des Körpergewichts zu Studienende. Adjustiert für Zentrum, Körpergewicht zu Studienbeginn und Änderung des HbA1c-Wertes. f: Standardfehler. g: Differenz [D] – [NPH] des Körpergewichts nach 24 Wochen: -1,58 kg; 95%-KI [-2,18; -0,98]; ANOVA, adjustiert für Land, OAD-Behandlung und Körpergewicht zu Studienbeginn. h: Gruppenunterschied der Änderung des Körpergewichts nach 26 Wochen ([D] – [NPH]): -1,52 kg; 95%-KI [-2,82; -0,76]; adjustiert für Körpergewicht zu Studienbeginn. i: Gruppenunterschied der Änderung des BMI nach 26 Wochen ([D] – [NPH]): -0,60 kg/m²; 95%-KI [-0,90; -0,31]; adjustiert für BMI zu Studienbeginn. UE: Unerwünschte Ereignisse. k.A.: keine Angaben. n.s.: nicht signifikant. [D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. BMI: Body mass index. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.						

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Die relevanten Angaben zur Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin sind in Tabelle 68 dargestellt.

Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen fanden sich in den Studienberichten zu allen 3 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin. In der Studie 1373 zeigten sich für den Parameter „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowohl bez. der Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bez. der Gesamtzahl der Ereignisse numerisch auffällige Unterschiede zu Ungunsten von Insulin Glargin. Während sich in Studie 1431 keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten, hatten in Studie 2175 unter Insulin Detemir auffällig mehr Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als unter Insulin Glargin. Bei der Zusammenfassung der Studien in einer Meta-Analyse zeigte sich mit $I^2 = 57,7\%$ eine hohe Heterogenität (Abbildung 33). Die Ursache der Heterogenität erscheint unklar, wobei die Studiendauer eine Rolle spielen könnte. Insgesamt bleibt die Bewertung der Ergebnisse unklar.

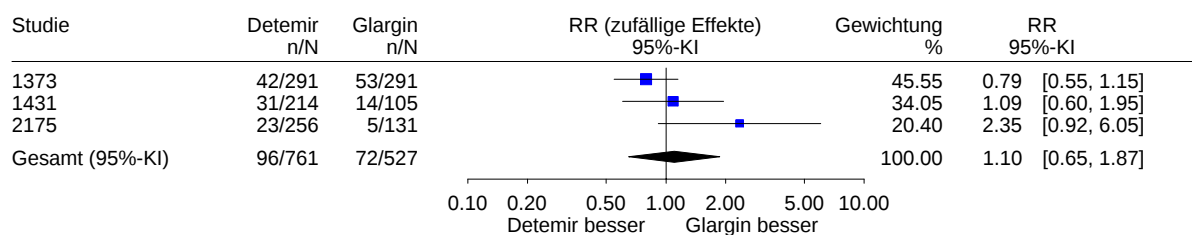
Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen fand sich bezogen auf die Einzelstudien bei Studie 1373 für den Parameter „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ ($p = 0,034$; eigene Berechnung mittels χ^2 -Test) zu Ungunsten von Insulin Detemir. Insgesamt zeigte sich in dieser Studie die höchste Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen. 11 der 23 zum Therapieabbruch geführt habenden unerwünschten Ereignisse in der Detemir-Gruppe waren schwerwiegend, im Vergleich dazu alle 11 in der Glargin-Gruppe. Auch in den anderen 2 Studien zu dieser Fragestellung zeigten sich numerisch auffällige Unterschiede zu Ungunsten von Insulin Detemir. Eine Meta-Analyse aller 3 Studien zeigte ein statistisch signifikant höheres Risiko für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin (Abbildung 34).

Im Rahmen der Sicherheitsevaluation fanden sich bezüglich des Parameters „Reaktionen an der Injektionsstelle“ in den Studienberichten zu 2 der 3 direkten Vergleichsstudien der beiden Insulinanaloga (Studie 1373 und 1431) zusammenfassende Angaben. In diesen 2 Studien zeigte sich jeweils ein numerisch auffälliger Unterschied im Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Ungunsten von Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin. Zu Studie 2175 gab es zwar ebenfalls Angaben zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Injektionsstelle, jedoch keine zusammenfassende Information. Aus diesem Grund konnte nur die Studien 1373 und 1431 in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin Detemir (Abbildung 35). Die vorhandenen Daten der Studie 2175 zeigen tendenziell in die gleiche Richtung, sodass sich das Gesamtergebnis durch diese Studie voraussichtlich qualitativ nicht ändern würde.

In allen 3 Studienberichten fanden sich Angaben zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf. In allen Studien kam es sowohl unter Insulin Detemir als auch unter Insulin Glargin zu einer Erhöhung des mittleren Körpergewichts. Die Gewichtszunahme über den Studienverlauf war unter Insulin Detemir in allen Studien statistisch signifikant geringer als unter Insulin Glargin. Der mittlere Unterschied der Gewichtszunahme bewegte sich zwischen 0,9 und 1,3 kg zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Meta-Analyse dieser 3 Studien bestätigte das Ergebnis der Einzelstudien (Abbildung 36), der gepoolte Schätzer zeigte einen Gruppenunterschied von 1,1 kg zu Gunsten von Insulin Detemir. Allerdings ist die klinische Relevanz dieses Ergebnisses unklar. Zur Änderung des BMI im Studienverlauf fanden sich in keiner der 3 Studien Angaben.

In der Gesamtschau stehen mehr Studienabbrüche unter Insulin Detemir einer höheren Gewichtszunahme unklarer klinischer Relevanz unter Insulin Glargin gegenüber, bei heterogenen Ergebnissen bez. des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Damit bleibt die Bewertung für die Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ für den Direktvergleich der beiden langwirksamen Insulinanaloga unklar.

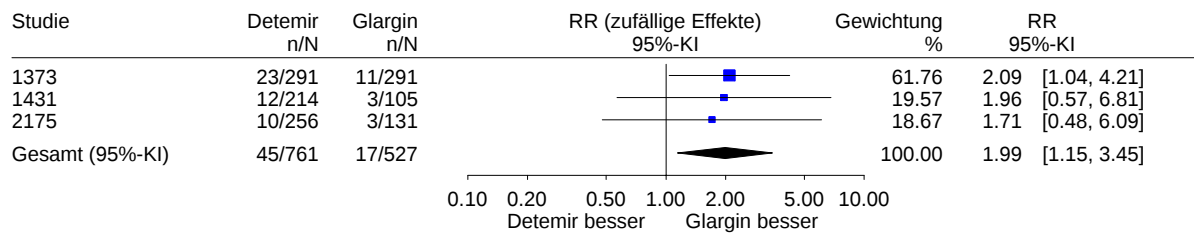
Detemir vs. Glargin
Anteil Patienten mit schwerwiegenden UE
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=4.73$, $df=2$ ($p=0.094$), $I^2=57.7\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.36 ($p=0.719$), $\tau^2=0.123$

Abbildung 33: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

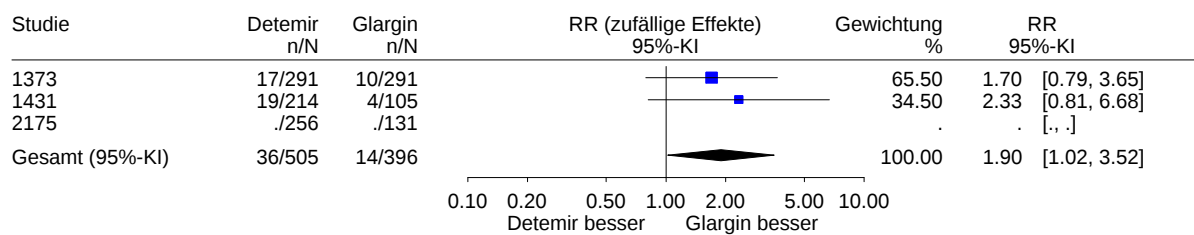
Detemir vs. Glargin
Therapieabbrüche wegen UE
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.08$, $df=2$ ($p=0.963$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=2.45 ($p=0.014$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 34: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Detemir vs. Glargin
Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle
Distanzmaß: Relatives Risiko

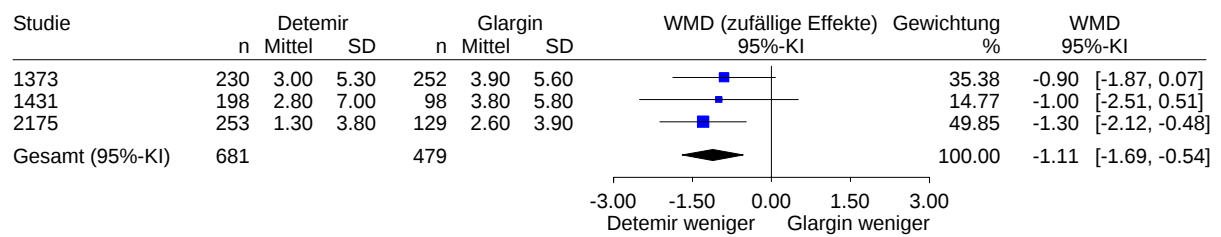


Heterogenität: $Q=0.23$, $df=2$ ($p=0.892$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=2.03 ($p=0.043$), $\tau^2=0.000$

Anmerkung: Für Studien, zu denen keine Angaben zum Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle vorlagen, wurde die Zahl der Ereignisse mit einem Punkt gekennzeichnet. Diese Studien gingen nicht in die Berechnung des gepoolten Schätzers und der Gesamtzahl der Patienten für jede Behandlungsgruppe ein. Insgesamt liegen für ca. 30% der Patienten keine Informationen zu dieser Zielgröße vor.

Abbildung 35: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle. Anmerkung: Punkte bedeuten, dass es zu dieser Studie nicht genügend Angaben gibt, um sie in der Meta-Analyse zu berücksichtigen

Detemir vs. Glargin
 Änderung des Körpergewichts (kg)
 Distanzmaß: Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=0.41$, $df=2$ ($p=0.817$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-3.77 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 36: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Gewichtsverlauf (SD aus SE errechnet).

Tabelle 68: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
Detemir vs. Glargin						
1373	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 228 (78,4%) [D] vs. 234 (80,4%) [G]; p = 0,5387 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 901 [D] vs. 1104 [G]; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 42 (14,4%) [D] vs. 53 (18,2%) [G]; p = 0,2173 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 47 [D] vs. 73 [G]; p: k.A.	23 (7,9%) [D] vs. 11 (3,8%) [G]; p = 0,0339 ^b	17 (5,8%) [D] vs. 10 (3,4%) [G] ^c ; p = 0,1677 ^b	3,0 (0,4) [D] vs. 3,9 (0,4) [G] ^d ; p = 0,012 ^e	k.A.
1431 ^f	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 185 (86,4%) [D] vs. 88 (83,8%) [G]; p = 0,5284 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 745 [D] vs. 376 [G]; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 31 (14,5%) [D] vs. 14 (13,3%) [G]; p = 0,7811 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 42 [D] vs. 22 [G]; p: k.A.	12 (5,6%) [D] vs. 3 (2,9%) [G]; p = 0,2755 ^b	19 (8,9%) [D] vs. 4 (3,8%) [G]; p = 0,1000 ^b	2,8 (0,5) [D] vs. 3,8 (0,6) [G] ^d ; p = 0,049 ^g	k.A.
2175 ^f	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 169 (66,0%) [D] vs. 93 (71,0%) [G]; p = 0,3218 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 609 [D] vs. 273 [G]; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 23 (9,1%) [D] vs. 5 (3,8%) [G]; p = 0,0633 ^b <i>Ereignisse insgesamt:</i> 27 [D] vs. 8 [G]; p: k.A.	10 (3,9%) [D] vs. 3 (2,3%) [G]; p = 0,4037 ^b	k.A. ^b	1,3 (0,24) [D] vs. 2,6 (0,34) [G] ^d ; p = 0,0011 ^h	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 68 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

- a: Angaben als „Patienten mit mindestens einem Ereignis“. Die Zahlen stellen die Summe aller Patienten dar, bei denen unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle aufgetretenen waren.
- b: Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test.
- c: Nur als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend angegeben.
- d: Angaben als Mittelwert (Standardfehler).
- e: Differenz [D] – [G] der Gewichtsänderung nach 52 Wochen: -0,91; 95%-KI [-1,62, -0,20]; ANOVA, adjustiert für Zentrum, OAD-Behandlung und Körpergewicht zu Studienbeginn.
- f: 2:1-Randomisierung.
- g: Differenz [D] – [G] der Gewichtsänderung nach 52 Wochen: -1,04; 95%-KI [-2,08, -0,01]; ANCOVA, adjustiert für Land, vorherige Insulinbehandlung und Körpergewicht zu Studienbeginn.
- h: Differenz [D] – [G] der Gewichtsänderung nach 26 Wochen: -1,37; 95%-KI [-2,19, -0,56]; ANCOVA, adjustiert für OAD-Behandlung vor der Studie, Glitazon-Behandlung vor der Studie und Körpergewicht zu Studienbeginn.

UE: Unerwünschte Ereignisse. k.A.: keine Angaben. n.s.: nicht signifikant. [G]: Glargin. [D]: Detemir. BMI: Body-Mass-Index. KI: Konfidenzintervall.
kursiv: Angaben laut Studienbericht.

5.4 Subgruppenanalysen

Insgesamt wurden für 4 Studien Ergebnisse zu Subgruppen berichtet (3002, 3006, 4001, 4002; alle Insulin Glargin vs. NPH-Insulin). Dabei bezogen sich die Subgruppenanalysen der Studie 4002 nur auf den primären Endpunkt „Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert von $\leq 7,0\%$ erreichten, ohne nächtliche symptomatische Hypoglykämien oder schwerwiegende Hypoglykämien oder beides zu erleiden“ und waren somit für den vorliegenden Bericht nur von begrenzter Relevanz. Für diese Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Geschlecht bzw. Alter und Behandlung in Bezug auf den primären Endpunkt. Die Analysen der Studien 3002, 3006 und 4001 sind in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt. Zu den im Berichtsplan formulierten Kriterien Begleiterkrankungen und Diabetesdefinition fanden sich keine Untergruppenauswertungen.

5.4.1.1.1 Subgruppe Geschlecht

Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämie, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Für die Subgruppe Geschlecht fanden sich Informationen zum HbA1c-Wert und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien in den Studienberichten der Studien 3002, 3006 und 4001, jeweils zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.

Für die Studien 3002 und 3006 ergaben sich laut Studienbericht keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Geschlecht und Behandlung in Bezug auf die Veränderung des HbA1c-Wertes im Studienverlauf ($p = 0,5862$ für Studie 3002 und $p = 0,1451$ für Studie 3006). Für Studie 4001 wurde kein statistischer Interaktionstest berichtet, die Ergebnisse wurden stattdessen nur qualitativ und lediglich für die Per-Protokoll-Population beschrieben.

Zu schweren Hypoglykämien wurden für keine der Studien statistische Interaktionstests präsentiert, stattdessen wurde lediglich rein deskriptiv der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie getrennt für Männer und Frauen angegeben. Für Studie 4001 waren diese Daten nur für die Per-Protokoll-Population dargestellt.

Da sich zusammenfassend nur für eine untergeordnete Menge der Studien Daten zu der Subgruppe Geschlecht fanden und diese für eine Bewertung selbst innerhalb der einzelnen Studien nicht ausreichend waren, lässt sich insgesamt keine Aussage treffen. Auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse wird daher verzichtet.

5.4.1.1.2 Subgruppe Alter

Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämie, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Informationen zur Veränderung des HbA1c-Wertes und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien für verschiedene Altersgruppen fanden sich in den Studienberichten der Studien 3002, 3006 und 4001, jeweils zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.

Die Studien 3002 und 3006 berichteten Ergebnisse in Bezug auf die Veränderung des HbA1c-Wertes für die Gruppen der Patienten unter 65 Jahre sowie von 65 Jahren und älter. Für diese Studien ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Alter und Behandlungseffekt ($p = 0,7674$ für Studie 3002 und $p = 0,6640$ für Studie 3006). Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie fanden sich keine Angaben zu einem statistischen Interaktionstest für diese Subgruppen, die Ergebnisse der Subgruppen wurden lediglich deskriptiv dargestellt.

Die Studie 4001 berichtete Ergebnisse zur Änderung des HbA1c-Wertes im Studienverlauf und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien für die Gruppen der Patienten unter 65 Jahre, von 65 Jahren bis unter 75 Jahre und von 75 Jahren und älter. Im Studienbericht fanden sich weder zur Veränderung des HbA1c-Wertes im Studienverlauf noch zum Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie Angaben zu einem statistischen Interaktionstest, die Ergebnisse wurden rein deskriptiv und nur für die Per-Protokoll-Population dargestellt.

Auch bei dieser Subgruppe liegen nur Daten zu einer untergeordneten Menge an Studien vor, die für eine Bewertung selbst innerhalb der einzelnen Studien nicht ausreichend waren. Zusammenfassend lässt sich anhand dieser Daten keine Aussage über einen altersspezifischen Effekt hinsichtlich des Auftretens von schweren Hypoglykämien unter Insulin Glargin treffen. Auf eine weitere Darstellung wird deshalb verzichtet.

5.5 Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD)

Über die Literaturrecherche indentifizierte IPD-Meta-Analysen

Wie in Abschnitt 4.4.3.1 erwähnt, wurden die durch die Literaturrecherche identifizierten systematischen Übersichten dahin gehend geprüft, ob die Auswertungen auf der Basis individueller Patientendaten durchgeführt worden waren.

Bei der Suche fand sich die folgende publizierte sytematische Übersicht mit Meta-Analyse auf Basis von IPD, die möglicherweise zusätzliche Informationen für die vorliegende Nutzenbewertung liefern könnte:

- Mullins 2007 [72]

Der Pool der in diese Publikation eingeschlossenen Studien entsprach jedoch nicht dem der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden verschiedene Therapieschemata in einer Analyse zusammengefasst (siehe auch Abschnitt 5.2.2.1). Darüber hinaus wurden formale Kriterien für die Erstellung von Meta-Analysen nicht erfüllt. So liegt z. B. weder ein veröffentlichtes Protokoll vor noch wurde in der Publikation auf ein Protokoll verwiesen, mit dem die angewandte Methodik und die verwendete Suchstrategie im Voraus geplant wurden. Infolgedessen wurde diese IPD-Meta-Analyse nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan eingereichte IPD-Meta-Analysen

Weiterhin wurde im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan mit den schriftlichen Stellungnahmen folgende Publikation als potenziell relevante IPD-Meta-Analyse eingereicht:

- Rosenstock 2005 [36]

Diese Publikation erfüllt jedoch nicht die allgemeinen Anforderungen an die Erstellung von Meta-Analysen, da die eingeschlossenen Studien nicht über eine systematische Suche in mehreren bibliografischen Datenbanken identifiziert wurden. Darüber hinaus wurden auch in dieser Publikation verschiedene Therapieschemata zusammengefasst, sodass der Pool der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien nicht dem der vorliegenden Nutzenbewertung entsprach. Aufgrund dessen wurden die Ergebnisse dieser IPD-Meta-Analyse nicht in der vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

5.6 Zusammenfassung

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage der für die vorliegende vorläufige Nutzenbewertung patientenrelevanten Zielgrößen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist in Tabelle 69 dargestellt.

Ergebnis der Recherche

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, der Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichten, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfragen an die Hersteller von langwirksamen Insulinanaloga wurden insgesamt 15 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

Die 15 relevanten Studien teilten sich auf die einzelnen Fragestellungen wie folgt auf:

- In 12 Studien wurde die Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon mit derjenigen mit Humaninsulin verglichen, davon wurde in 8 Studien Insulin Glargin verwendet und in 4 Studien Insulin Detemir. Dabei wurden insgesamt 5716 Patienten auf die jeweiligen Behandlungsgruppen randomisiert.
- In 3 Studien wurde Insulin Detemir mit Insulin Glargin verglichen. In diese Studien wurden insgesamt 1292 Patienten in die jeweiligen Behandlungsgruppen randomisiert.

Design und Qualität der relevanten Studien

In allen 15 Studien wurde in einem offenen Studiendesign die Anwendung langwirksamer Insulinanaloga mittels einmaliger oder zweimaliger subkutaner Injektion untersucht. Die maximale Behandlungsdauer betrug ein Jahr (3 Studien, eine mit Insulin Glargin und 2 zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin). Außer bei einer Studie (9 Monate, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin) betrug die Behandlungsdauer bei allen anderen Studien 6 Monate (24 bis 28 Wochen). Es wurde keine Studie identifiziert, die die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf Folgekomplikationen des Diabetes mellitus zum Ziel hatte.

Die Berichtsqualität war auch unter Hinzunahme des Studienberichts zu den publizierten Studien nicht immer ausreichend transparent. Ebenso kann die Berichtsqualität von unpublizierten Studien aufgrund der zur Verfügung gestellten Studienberichte nicht immer als ausreichend transparent angesehen werden.

Da alle Studien aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit der Verblindung von Patienten und Behandelnden im offenen Studiendesign durchgeführt wurden, wäre eine Verblindung der Endpunkterhebung oder der Dosistitration notwendig gewesen. Dies war bei allen Studien für die meisten Endpunkte zumindest unklar. Aus diesem Grund wurden 13 der 15 Studien als

mit „leichten Mängeln“ behaftet bewertet. 2 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurden aufgrund einer unklaren Zuteilungsverdeckung (3102) bzw. einer inadäquaten Anwendung des ITT-Prinzips (3102, 4013) als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet. Die fehlende Verblindung führte jedoch in allen Studien zu einer hohen Ergebnisunsicherheit bezüglich aller relevanten Zielkriterien.

Folgekomplikationen und Mortalität

Bezüglich der langfristigen Auswirkungen auf das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen ließen sich anhand der Studien keine Aussagen treffen.

Beim Vergleich von Insulin Glargin vs. NPH-Insulin traten lediglich in einer Studie (3002) statistisch signifikant weniger Todesfälle unter Insulin Glargin auf. Da dies in keiner der anderen Studien zu Insulin Glargin und auch in keiner der Studien zu Insulin Detemir zu beobachten war, liegt kein Nachweis für eine Über- oder Unterlegenheit eines Insulinanalogons vor.

Veränderungen des Augenhintergrundes

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin lässt sich insgesamt aufgrund weniger und heterogener Ergebnisse keine eindeutige Aussage treffen. Es traten zwar unter Insulin Glargin statistisch signifikant mehr Progressionen der Retinopathie um mehr als 3 Schritte auf der Retinopathie-Skala auf, dies ist jedoch als Einzelbefund zu sehen, der in keiner anderen Studie bestätigt wurde. In Bezug auf die Ausbildung eines klinisch signifikanten Makulaödems zeigten sich in keiner der Studien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine gesicherte Aussage kann unter Umständen die noch nicht abgeschlossene, von der FDA empfohlene Studie ermöglichen, die auf diese Parameter ausgerichtet ist.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Bezüglich des Auftretens von Veränderungen des Augenhintergrundes im Rahmen der Sicherheitsevaluation zeigten sich in keiner der Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Nur die Studien 1336 und 1337 berichteten Ergebnisse zur Fundusphotographie. In beiden Studien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zusammenfassend ergibt sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Beim direkten Vergleich der beiden langwirksamen Insulinanaloga zeigte sich insgesamt kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

Hinsichtlich des Effekts der langwirksamen Insulinanaloga auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen ließen sich anhand der wenigen Informationen aus den eingeschlossenen Studien keine Aussagen treffen.

Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie

Es fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine relevanten Angaben zu diesen Zielgrößen.

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckerkontrolle

Die Angaben zum HbA1c-Wert und den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien sind für alle Studien ausreichend transparent dargestellt.

Hypoglykämien wurden zwar in allen Studien erfasst, aufgrund des durchweg offenen Studiendesigns einschließlich fehlender oder unklarer Verblindung der Erhebung der Endpunkte waren alle Studien jedoch anfällig für systematische Verzerrungen. Unter diesen Bedingungen wurden nur die Angaben zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien als ausreichend ergebnissicher angesehen.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Insgesamt zeigte sich beim Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD, weder in Bezug auf die langfristige Blutzuckersenkung noch auf das Auftreten schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien ein Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen.

Beim Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich morgens und in Kombination mit OAD, traten bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung sehr wenige schwere Hypoglykämien auf, sodass sich keine abschließende Aussage über eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen treffen lässt.

Der Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Glimepirid, zeigte bei stärkerer Blutzuckersenkung keine auffälligen Unterschiede bez. des Auftretens schwerer / schwerwiegender und schwerer nächtlicher Hypoglykämien. Dies ergibt einen eingeschränkten Hinweis auf einen Vorteil für

Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin bei Gabe des jeweiligen Basalinsulins zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wie in dieser Studie angewandt.

Für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich vs. NPH-Insulin zweimal täglich, jeweils in Kombination mit Normalinsulin, bleibt die Bewertung aufgrund unklarer Ergebnisse bez. des HbA1c-Wertes und insgesamt geringer Raten von schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien unklar.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Beim Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Metformin, zeigte sich bei einer statistisch signifikant geringeren Blutzuckersenkung unter Insulin Detemir nur eine schwere Hypoglykämie unter NPH-Insulin. Dies bedeutet einen eingeschränkten Hinweis auf eine Unterlegenheit von Insulin Detemir in dieser Kombination.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich morgens und abends und in Kombination mit OAD, traten bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung numerisch auffällig weniger schwere und statistisch signifikant weniger schwerwiegende Hypoglykämien unter Insulin Detemir auf. Da die Bewertung auf lediglich einer Studie beruht und aufgrund der durch das offene Studiendesign bedingten Ergebnisunsicherheit ist dies lediglich als Hinweis auf eine Überlegenheit einer zweimaligen Gabe von Insulin Detemir in Kombination mit OAD zu sehen.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends oder zweimal täglich morgens und abends und in Kombination mit Insulin Aspart, zeigte sich eine vergleichbare langfristige Blutzuckersenkung bei unklaren Ergebnissen bezüglich schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien. Dies lässt keine Aussagen über eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten, zeigten sich bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung nur sehr geringe Raten schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien, sodass sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer Therapieoption ableiten lässt.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Für den Vergleich Insulin Detemir einmal täglich abends oder zweimal täglich morgens und abends vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD, zeigten sich eine vergleichbare langfristige Blutzuckersenkung und keine auffälligen Unterschiede bez. des Anteils von Patienten mit schweren Hypoglykämien. Dies ergibt keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen zu.

Bei dem Vergleich Insulin Detemir einmal täglich abends oder zweimal täglich morgens und abends vs. Insulin Glargin einmal täglich abends im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie zeigte sich kein auffälliger Unterschied bez. des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie bei einer statistisch signifikant, aber klinisch nicht relevant geringeren Senkung des HbA1c-Wertes unter Insulin Detemir. Aus der gemeinsamen Betrachtung aus langfristiger Blutzuckersenkung und dem Auftreten von Hypoglykämien ergibt sich kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer der beiden Behandlungsoptionen.

Lebensqualität

Hinsichtlich des Effekts der langwirksamen Insulinanaloga auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen für 4 Studien Daten vor. 2 Studien (3002, 3006) evaluierten einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das „Wohlbefinden“, mit dem W-BQ22. Eine Studie evaluierte den Teilbereich „psychische und psychosoziale Aspekte“ der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem DHP-18. Die Studie 1659 verwendete ein krankheitsunspezifisches Instrument, den SF-36v2.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Für den Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das „Wohlbefinden“, konnte keine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen gezeigt werden. Insgesamt bleibt mangels Daten unklar, ob sich bez. des Konstrukts „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ Unterschiede zwischen den Therapieoptionen ergeben.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für den Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität „psychische und psychosoziale Aspekte“ konnte keine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen gezeigt werden.

Lediglich für die Dimension „Mental Health“ des SF-36v2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Die klinische Relevanz ist wegen des sehr breiten Konfidenzintervalls, das etwa zur Hälfte unterhalb des MID liegt, unklar. Für alle anderen Dimensionen sowie die Summenscores ergab sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Keine Studie evaluierte die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Behandlungszufriedenheit

Die Behandlungszufriedenheit wurde in 9 Studien mit dem DTSQc oder DTSQs erfasst. Es handelte sich bei 5 Studien um den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin. 2 Studien

untersuchten den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin. 2 weitere Studien untersuchten den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Bezüglich des Vergleichs Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD lagen für alle 4 Studien ausführliche Daten vor. Es zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in der Meta-Analyse, der Effekt ist jedoch nicht klinisch relevant.

Der Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Glimepirid, ergab keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

Für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich vs. NPH-Insulin zweimal täglich in Kombination mit Normalinsulin zeigte sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

Für keine der oben genannten Therapieschemata gab es für die Dimensionen Hyper- und Hypoglykämiewahrnehmung des DTSQ einen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer Behandlung mit Insulin Glargin gegenüber einer Behandlung mit NPH-Insulin.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die Studie 1336 zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (jeweils 1x oder 2x tägl. in Kombination mit Insulin Aspart) zeigte weder eine Über- noch eine Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen bez. der Behandlungszufriedenheit erfasst mit dem DTSQs.

Die Studie 1659 zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (jeweils 1x tägl. in Kombination mit Insulin Aspart) zeigte für die Behandlungszufriedenheit einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses bleibt wegen fehlender Interpretationsmöglichkeiten unklar. Die hohe Nichtberücksichtigungsrate von über 17 % schränkt die Validität dieses Ergebnisses zusätzlich stark ein.

Nur für die Studie 1336 ergab sich für die Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ des DTSQ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir. Für die Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ des DTSQ ergab sich in keiner der beiden Studien ein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

2 in die Bewertung einbezogene Studien (1431, 2175) zu Insulin Detemir vs. Insulin Glargin evaluierten die Behandlungszufriedenheit mit dem ITSQ. Für keine der beiden Studien ergab

sich ein Hinweis auf eine Über- bzw. Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen für den Gesamtscore. Nur für die Dimension „Glycaemic control“ der Studie 1431 ergab sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir (eigene Berechnung), wegen der hohen Nichtberücksichtigungsrate von über 40 % ist die Validität des Ergebnisses unzureichend.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Studien mit dem Ziel des Nachweises der Langzeitsicherheit, insbesondere zur Klärung der klinischen Relevanz der präklinischen Ergebnisse zur Mitogenität, wurden nicht identifiziert.

Angaben zu nicht hypoglykämischen unerwünschten Ereignissen fanden sich für jede Studie, für einen Teil der Studien nur in dem zur Verfügung gestellten Studienbericht.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Für die Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigten sich in keiner Studie auffällige Unterschiede bez. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und bez. Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Sicherheitsevaluation. Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien zeigte jeweils ebenfalls keinen statistisch signifikanten oder numerisch auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen.

In Bezug auf den Gewichtsverlauf zeigte sich in der Studie 3006, dem Vergleich von Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin zweimal täglich morgens und abends (> 80% der Patienten dieser Gruppe), jeweils in Kombination mit Insulin Aspart, ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Glargin. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist jedoch als unklar zu bewerten. Bei den verbleibenden Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, bei denen jeweils OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung eingesetzt wurde, fanden sich jeweils keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der meta-analytischen Zusammenfassung aller Studien ergab sich eine hohe Heterogenität, die durch eine Studie (3006), in der keine OAD eingesetzt worden waren, hervorgerufen wurde. Die Meta-Analyse der Studien, in denen OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung eingesetzt wurde, ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Insulin Glargin. Es ist jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied auszugehen. Bezüglich der Entwicklung des BMI zeigten die vorhandenen Daten ein ähnliches Bild.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für sonstige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse auffällige Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse aller Studien zeigte keine auffälligen Unterschiede. Aufgrund einer hohen Heterogenität zwischen den Studien in der Meta-Analyse des Endpunktes „Reaktionen an der Injektionsstelle“ ist die Gesamtbewertung unklar. Bez. des Gewichtsverlaufes zeigte sich in allen Studien eine statistisch signifikant geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir. Die Meta-Analyse aller Studien zeigte einen mittleren Unterschied von 1,13 kg, der ebenfalls statistisch signifikant ist zu Gunsten von Insulin Detemir bei jedoch unklarer klinischer Relevanz. Insgesamt zeigt sich kein Nachweis für eine Über- oder Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsoptionen bez. der Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Während die Bewertung in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund einer großen Heterogenität zwischen den Studien unklar ist, gab es auffällig und in der Meta-Analyse statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche und mehr Reaktionen an der Injektionsstelle unter Insulin Detemir. Somit gibt es einen Hinweis auf einen Nachteil von Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin. Bezüglich des Gewichtsverlaufes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir bei unklarer klinischer Relevanz, sodass hier die Bewertung des Kriteriums unklar ist.

Subgruppenanalysen

Keine Studie berichtete Ergebnisse zu Subgruppen bez. Begleiterkrankungen, Diabetes-Definition und zusätzlicher Blutzucker senkender Therapie.

Angaben für die Subgruppe Geschlecht fanden sich nur in 3 Studien, jeweils zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin. Es lagen keine Hinweise darauf vor, dass sich die Ergebnisse für Männer und Frauen bez. des HbA1c-Wertes im Studienverlauf unterscheiden. Für das Auftreten von schweren Hypoglykämien fanden sich keine Angaben zu statistischen Interaktionstests. Daher ergibt sich insgesamt kein Hinweis auf geschlechtsspezifische Effekte einer Behandlungsoption.

3 Studien, jeweils zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, berichteten altersgruppenspezifische Ergebnisse. Es fanden sich jedoch nur für 2 Studien Angaben zu einem statistischen Interaktionstest bez. der Änderung des HbA1c-Wertes. Diese waren nicht statistisch signifikant. Bez. der HbA1c-Änderung in der dritten Studie und des Auftretens von schweren Hypoglykämien in allen 3 Studien wurde lediglich rein deskriptiv berichtet, zum Teil auch nur für die Per-Protokoll-Population. Diese geringe Datenlage lässt keine Aussage über einen altersspezifischen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen zu.

Tabelle 69: Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema Zielgröße	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
	je 1x (A)	je 1x (M)	G 1x (M) vs. NPH 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH 2x	je 1x o. 2x	je 1x (A)	je 2x	je 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)
	+ OAD	+ OAD	+ OAD	+ NI	+ Aspart	+ OAD (Met)	+ OAD (SH)	+ Aspart	+ OAD	+ Aspart
Gesamtmortalität	↔				↔				↔	
kardiale Morbidität und Mortalität										
zerebrale Morbidität und Mortalität										
sonstige gefäßbedingte Morbidität und Mortalität										
Erblindung										
Augenhintergrundveränderungen	±				↔				↔	
terminale Niereninsuffizienz und Dialysenotwendigkeit										
Amputation (Minor- und Majoramputationen)										

(Fortsetzung)

Tabelle 69 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema Zielgröße	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
	je 1x (A)	je 1x (M)	G 1x (M) vs. NPH 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH 2x	je 1x o. 2x	je 1x (A)	je 2x	je 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)
	+ OAD	+ OAD	+ OAD	+ NI	+ Aspart	+ OAD (Met)	+ OAD (SH)	+ Aspart	+ OAD	+ Aspart
stationäre Behandlung jeglicher Ursache		(↔)								
hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma										
Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie										
Hypoglykämien / BZ	Hypoglykämien gesamt / BZ	?	?	?	?	?	?	?	?	?
	nächtliche Hypoglykämien gesamt / BZ	?	?	?	?	?	?	?	?	?
	schwere / schwerwiegende Hypoglykämien / BZ	↔	(↔)	[G+]	?	?	[D-]	D+	(↔)	↔
	schwere nächtliche Hypoglykämien / BZ	↔	(↔)		↔	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 69 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema Zielgröße		Insulin Glargin vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
		je 1x (A)	je 1x (M)	G 1x (M) vs. NPH 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH 2x	je 1x o. 2x	je 1x (A)	je 2x	je 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)
		+ OAD	+ OAD	+ OAD	+ NI	+ Aspart	+ OAD (Met)	+ OAD (SH)	+ Aspart	+ OAD	+ Aspart
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	unerwünschte Ereignisse	↔				↔				↔	
	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔				↔				±	
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	↔				↔				D-	
	Reaktionen an der Injektionsstelle	↔				±				D-	
	Gewichtsverlauf	↔				D⁺^a				D⁺^a	

(Fortsetzung)

Tabelle 69 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema Zielgröße	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
	je 1x (A)	je 1x (M)	G 1x (M) vs. NPH 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH 2x	je 1x o. 2x	je 1x (A)	je 2x	je 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A)
	+ OAD	+ OAD	+ OAD	+ NI	+ Aspart	+ OAD (Met)	+ OAD (SH)	+ Aspart	+ OAD	+ Aspart
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	?			?	?			(↔)		
Behandlungszufriedenheit	↔		(↔)	(↔)	(↔)			?		(↔)
a: Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unklar. ?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage. ±: unklare Bewertung aufgrund heterogener Ergebnisse. ↔: weder Über- noch Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. (↔): kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage. Leere Zellen: keine Daten vorhanden. G+ / G-: Hinweis auf Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Insulin Glargin. D+ / D-: Hinweis auf Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Insulin Detemir. [G+] / [G-]: eingeschränkter Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin Glargin. [D+] / [D-]: eingeschränkter Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin Detemir. D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. 1x: einmal tägliche Gabe. 2x: zweimal tägliche Gabe. OAD: Orale Antidiabetika. NI: Normalinsulin. (A): abends. (M): morgens. Met: Metformin. SH: Sulfonylharnstoff. BZ: langfristige Blutzuckersenkung. Formatierung fett: Beleglage stützt sich auf Pool aus mehreren Studien. Formatierung Standard: Beleglage stützt sich auf Einzelstudie.										

6 Diskussion

Relevante Studien und deren (Publikations-)Qualität

Im Rahmen der Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin oder im Vergleich untereinander wurde die vorliegende systematische Analyse durchgeführt. Insgesamt wurden 15 Studien mit einer Studiendauer von 6 bis 12 Monaten eingeschlossen, die alle im offenen Studiendesign durchgeführt wurden. Es lagen 8 Studien für den Vergleich von Insulin Glargin vs. NPH-Insulin vor, 4 Studien verglichen Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und 3 Studien verglichen Insulin Detemir vs. Insulin Glargin. Auffällig ist, dass hochwertige Langzeitstudien, die primär den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens zum Ziel haben, vollständig fehlen, obwohl einer der untersuchten Wirkstoffe (Insulin Glargin) bereits seit mehr als 7 Jahren für die Diabetesbehandlung zugelassen und marktpresent ist. Eine Übersicht über die Beleglage findet sich in Tabelle 69.

Da für die Nutzenbewertung anhand der vorliegenden Publikationen zu den eingeschlossenen Studien jeweils wesentliche Fragen offenblieben, wurden für alle Studien – sowohl für publizierte als auch für unpublizierte – die Studienberichte bei den Herstellern angefragt. Beide Hersteller (Sanofi Aventis und Novo Nordisk) waren zur Übermittlung unpublizierter Daten bereit. Zu 2 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin lagen jedoch aus verschiedenen Gründen die im Kerntext zitierten End-of-Text-Tables nicht vor, sodass einige Informationen zu diesen Studien nur unvollständig sind. Eine Bewertung dieser Studien war somit nur erschwert möglich.

Nur aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit der Verblindung von Patient und Behandelndem wurden die meisten Studien insgesamt als lediglich mit „leichten Mängeln“ behaftet bewertet. Bezogen auf die meisten Endpunkte lag trotzdem eine hohe Ergebnisunsicherheit vor, zumal die einfacher zu realisierende Verblindung der Endpunkterhebung für einen Großteil der Studien unklar blieb. Aufgrund zusätzlicher Qualitätsmängel, bezogen auf die Durchführung bzw. Berichterstattung der Studien, wurden 2 der 15 Studien als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet. Hierbei ist hervorzuheben, dass für die Studie 3102 die Zuteilungsverdeckung unklar blieb, was gerade beim offenen Studiendesign besonders zu bemängeln ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit sind wichtige patienterrelevante Zielkriterien bei der Bewertung einer Intervention. Obwohl diese Konstrukte schon seit Jahren in der klinischen Forschung verwendet werden, entsprechen viele Studien nicht den besonderen Anforderungen für PROs, die erstmals mit der Draft Guidance der FDA formuliert wurden [70]. Dies erschwert die Bewertung der Daten und die Interpretation. Hohe Raten von fehlenden Werten ohne entsprechende Sensitivitätsanalysen

der Primärstudien wären hier zu nennen. Die fehlende Festlegung eines Minimal important difference oder einer anderen Möglichkeit zur Interpretation der klinischen Relevanz, die generell in den Studien fehlte, führte zu der Notwendigkeit auf statistische Maße für die Interpretation zurückzugreifen. Die Übersetzung dieser statistischen Maße in eine konkrete Bedeutung für den Patienten ist jedoch kaum möglich.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab sich zusätzlich zu den obengenannten Aspekten noch die Schwierigkeit, dass obwohl 4 Studien die gesundheitsbezogene Lebensqualität evaluierten, in 3 Studien nur Teilbereiche erfasst wurden. Diese bezogen sich auf das Well-being (Wohlbefinden) und psychische und psychosoziale Aspekte. Die Funktionsfähigkeit im Alltag und Beruf, soziale Beziehungen und körperliche Verfassung als weitere wichtige Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in diesen Studien nicht erfasst. Nur in einer Studie wurde ein Instrument verwendet, das das multidimensionale Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbildete. So wurde zwar das Konzept im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien erfasst, die Datenlage ist jedoch für eine Gesamtbewertung des Konstrukts „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ unzureichend.

Neben diesen methodischen Problemen sind für die meisten Studien, die zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin durchgeführt wurden, Aspekte des Studiendesigns relevant. Durch die Art und Häufigkeit der Gabe des NPH-Insulins war die Möglichkeit der individuellen Therapieoptimierung eingeschränkt. Dies kann gerade auf patientenberichtete Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit Auswirkungen haben. So zeigte sich nämlich in der Studie 3006, in der Insulin Glargin in einmal täglicher abendlicher Gabe mit NPH-Insulin in zweimal täglicher Gabe verglichen wurde, bez. der Behandlungszufriedenheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellenwert der eingeschlossenen Studien mit Blick auf die Versorgungssituation

Für die Blutzucker senkende Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Im Wesentlichen kann man unterscheiden zwischen:

- a. nichtmedikamentösen Maßnahmen (Diät, Sport),
- b. oralen Antidiabetika (OAD, verschiedene Wirkstoffgruppen),
- c. Insulin zur subkutanen Injektion (kurzwirksame Insuline und Verzögerungsinsuline),
- d. neuere Blutzucker senkende Medikamente (Inkretine).

Aufgrund der erst kürzlich erfolgten oder in Kürze geplanten Markteinführung spielen die unter d genannten neueren Antidiabetika noch keine große Rolle in der deutschen Versorgungslandschaft, sodass derzeit vor allem die unter a-c genannten Therapieoptionen für

die weiteren Betrachtungen relevant sind. Während die nichtmedikamentösen Maßnahmen regelhaft für alle Patienten mit Diabetes Typ 2 empfohlen werden [1], hängt die Empfehlung einer spezifischen medikamentösen Therapie (OAD oder Insulin) von der individuellen Behandlungssituation ab. Denkbar (und in Leitlinien in verschiedenen Eskalationsstufen auch empfohlen) sind allerdings alle möglichen Kombinationen aus diesen Optionen: eine Monotherapie mit einem OAD, eine Kombinationstherapie mit mehreren OAD, eine Kombination aus einem oder mehreren OAD und Insulin sowie eine alleinige Insulintherapie. Bei den beiden letzten Fällen (Insulinbehandlung mit oder ohne OAD) sind darüber hinaus verschiedene Therapieschemata der Insulintherapie möglich. Dies sind im Wesentlichen:

- a. die Gabe eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten (prandiale Insulintherapie),
- b. die ein- oder zweimal tägliche Gabe eines Verzögerungsinsulins als „Basalunterstützung“,
- c. die kombinierte Gabe von lang- und kurzwirksamen Insulinen in fester Dosierung (konventionelle Insulintherapie),
- d. die kombinierte Gabe von lang- und kurzwirksamen Insulinen in variabler Dosierung im Sinne einer intensivierten Insulintherapie.

Sofern bei Patienten mit Diabetes Typ 2 Insulin eingesetzt wird, geschieht dies offensichtlich häufiger im Rahmen einer reinen Insulintherapie als im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit oralen Antidiabetika. Dies belegen Zahlen aus verschiedenen Behandlungssettings. So wurden laut einer Untersuchung zur Behandlungssituation von Patienten mit Diabetes mellitus in 3188 Allgemeinpraxen in Deutschland 11,9% der Patienten mit Typ-2-Diabetes mit einer Kombination aus Insulin und OAD behandelt [73], 16% der Patienten hingegen erhielten eine reine Insulinbehandlung, ca. ein Drittel davon eine intensivierte Insulintherapie. Ein ähnliches Verhältnis zwischen alleiniger und mit OAD kombinierter Insulintherapie zeigen Daten der DIG(Diabetes in Germany)-Studie [74], in der 19,6% der Patienten mit Insulin und OAD und 22,9% der Patienten nur mit Insulin behandelt wurden. Aus der Erhebung im Rahmen der DIG-Studie liegen auch genauere Informationen zum jeweils angewandten Therapieschema vor, die in Tabelle 70 dargestellt sind.

Tabelle 70: Praxis der Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die ein Basalinsulin erhalten [74]

Therapieschema der Insulinbehandlung	Insulin + OAD %	Nur Insulintherapie %	Summe %
basale Insulintherapie	12%	2%	14%
konventionelle Insulintherapie	10%	9%	19%
intensivierte Insulintherapie	23%	43%	66%

Der weitaus überwiegende Anteil der mit einem Basalinsulin behandelten Patienten erhält eine intensivierte Insulintherapie (66%), davon etwa ein Drittel zusammen mit OAD. Eine konventionelle Insulintherapie erhielten 19%, jeweils etwa zur Hälfte mit bzw. ohne OAD. Lediglich 14% erhielten eine rein basale Insulintherapie, zumeist in Kombination mit OAD.

Zu Insulin Glargin lassen sich anhand der Studien zur konventionellen und intensivierten Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu NPH-Insulin keinerlei Aussagen treffen, da in 7 der 8 Studien eine basale Insulintherapie in ausschließlicher Kombination mit OAD angewandt wurde und für die achte Studie unklar blieb, welches Therapieschema bei der Untergruppe der mit kurzwirksamem Insulin behandelten Patienten angewandt wurde. Zudem sind die Ergebnisse dieser Untergruppe unklar. Damit liegen zu Insulin Glargin für fast 90% der Behandlungsfälle keinerlei für den deutschen Versorgungskontext relevante Daten im Vergleich mit NPH-Insulin vor.

Zu Insulin Detemir wurde in 2 der 4 Studien die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie im Vergleich zu NPH-Insulin untersucht. Die 2 übrigen Studien untersuchten ebenfalls die basalunterstützte Behandlung mit oralen Antidiabetika. In keiner Studie wurde der Einsatz im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie untersucht. Damit liegen für etwa 20% der in der Praxis zur Anwendung kommenden Therapieschemata im Vergleich zu NPH-Insulin keine relevanten Studiendaten vor.

Von den 3 Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin untersuchte eine die kombinierte Therapie aus OAD und Verzögerungsinsulin. In den anderen beiden Studien wurden die 2 langwirksamen Insulinanaloga im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie verglichen. In diesen Studien war allerdings zusätzlich auch die Behandlung mit OAD möglich. Es ging jedoch aus den Studienberichten weder hervor, wie viele Patienten dies betraf noch liegen differenzierte Informationen zu den Ergebnissen der einzelnen Endpunkte vor. Demnach ist eine gesicherte Aussage über das Therapieschema bei diesen beiden Studien nicht möglich.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass vor allem die vorliegenden Studien zu Insulin Glargin und die Studien zum Direktvergleich die Praxis der Insulintherapie in Deutschland kaum oder in unklarem Maße abbilden und allein schon aus diesem Grund die meisten für die Versorgung der Patienten mit Typ 2 Diabetes in Deutschland relevanten Fragen offenbleiben.

Insgesamt wird bei 4 der 15 Studien eine intensivierte Insulintherapie angewandt. Es fanden sich jedoch für keine dieser Studien Angaben darüber, ob die Patienten eine spezielle Insulintherapieschulung erfahren hatten. Das ist zumindest bei den Studien 1431 und 2175 kritisch zu sehen, da zumindest ein Teil der Patienten mit einer reinen OAD-Therapie vorbehandelt worden war. Die Patienten in Studie 1659 wurden zwar mit einer reinen Insulintherapie vorbehandelt, vermutlich handelte es sich jedoch um eine konventionelle Insulintherapie. Für die Patienten aus diesen Studien ist daher aufgrund der fehlenden

Angaben unklar, wie der Übergang zu der in hohem Maße mit Selbstverantwortung behafteten intensivierten Insulintherapie gewährleistet wurde.

Applikationsfrequenz des NPH-Insulins

Ein weiterer wichtiger Aspekt bez. der Therapieschemata sind die unterschiedlichen Wirkprofile der Basalinsuline. Während Insulin Glargin eine Wirkdauer von mehr als 24 Stunden hat, ohne ein Wirkmaximum aufzuweisen, wird die Wirkdauer von NPH-Insulin mit bis zu 17 Stunden und einem Wirkmaximum von 5 bis 9 Stunden angegeben [3;11]. Bei Insulin Detemir sind die Wirkdauer (bis zu 24 Stunden) und der Eintritt des Wirkmaximums (zwischen 3 bis 4 Stunden und 14 Stunden nach Injektion) in der Fachinformation als „abhängig von der Dosis“ angegeben [4]. Daraus leiten sich auch unterschiedliche Applikationsfrequenzen ab, die sich auch in den Empfehlungen der Fachinformationen widerspiegeln. Während Insulin Glargin laut Fachinformation einmal täglich injiziert werden soll [3], ist die Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an die individuelle Situation anzupassen [11]. Letzteres gilt auch für Insulin Detemir, wobei die Gabe maximal zweimal täglich erfolgen soll [4]. Die Empfehlungen für NPH-Insulin zeigen sich auch in einer Analyse deutscher Versorgungsdaten. Nach Angaben aus der DPV-Wissensdatenbank [75] wird NPH-Insulin in Schwerpunktpraxen und diabetologisch spezialisierten Krankenhäusern etwa gleich häufig einmal bzw. zweimal täglich gegeben.

Dies kommt in den vorliegenden Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin allerdings nicht zum Tragen. In 7 der 8 Studien wurde Insulin Glargin wie empfohlen einmal täglich, aber NPH-Insulin ebenfalls nur einmal täglich (zumeist) abends gegeben, ohne dass eine Anpassung der Applikationsfrequenz an die individuelle Situation vorgesehen war. Dies wäre gerade aufgrund des offenen Studiendesigns allerdings problemlos möglich gewesen. Damit ist fraglich, ob eine optimale Behandlung in der Kontrollgruppe gewährleistet wurde, sodass man auch nicht von einem fairen Vergleich zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin in diesen Studien ausgehen kann. Eine zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin wurde nur in einer Studie und hier auch nur in einer Untergruppe vorgenommen (Studie 3006). Informationen zu Ergebnissen der zweimal täglich mit NPH-Insulin behandelten Subgruppe der Studie 3006 fanden sich in dem zur Verfügung gestellten Studienbericht nur für wenige Zielgrößen. Die Ergebnisse für diese Untergruppe sind daher größtenteils unklar.

In den 4 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin waren die Vorgaben bez. der Applikationsfrequenz in beiden Gruppen identisch, und in 2 der 4 Studien war eine zweimal tägliche Gabe des jeweiligen Basalinsulins vorgesehen oder zumindest je nach Blutzuckerwert möglich. Die Tatsache, dass in den Studien 1337 und 1659 in beiden Gruppen das jeweilige Basalinsulin nur einmal gegeben wurde, schränkt zwar die Übertragbarkeit der Studienergebnisse ein, führt im Gegensatz zu den Studien mit Insulin Glargin jedoch nicht zwingend zu einem unfairen Vergleich zwischen Insulinanalogon (Insulin Detemir) und NPH-Insulin.

Zusammenfassend hat die Tatsache, dass in den Studien mit Insulin Glargin NPH-Insulin fast ausschließlich einmal täglich (zumeist abends) gegeben wurde, weitreichende Konsequenzen für die Interpretation der Studienergebnisse (Fairness des Vergleichs) sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation. Die Anpassung der Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an die individuelle Situation des Patienten, wie in der Fachinformation gefordert und in der täglichen Praxis offenbar auch umgesetzt, war in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin aufgrund des vorgegebenen Designs nicht vorgesehen. In diesen Studien war demnach eine optimale Behandlung mit NPH-Insulin nicht sichergestellt.

Injektionszeitpunkt bei einmal täglicher Gabe von Insulin Glargin – morgens vs. abends

Neben der Häufigkeit der Gabe des Verzögerungsinsulins unterschieden sich die Studien auch noch hinsichtlich des Zeitpunkts, zu dem das Insulin verabreicht wurde. So wurde Insulin Glargin in 6 der Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin einmal täglich abends gegeben und in einer Studie einmal täglich morgens. In der 3-armigen Studie 4001 wurde Insulin Glargin einmal täglich morgens, einmal täglich abends oder NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Glimepirid, verglichen. Da sich die Ergebnisse der beiden Studienarme „Glargin morgens“ und „Glargin abends“ zum Teil unterschieden und nur bei dieser Studie Informationen zu dem Vergleich Insulin Glargin morgens mit NPH-Insulin abends vorliegen, ist ein Tageseffekt bei dieser Studie nicht auszuschließen. Daher kann von einer Gleichwertigkeit dieser Therapieschemata nicht ausgegangen werden und sind die Ergebnisse des Vergleiches Insulin Glargin morgens vs. NPH-Insulin abends nur von nachrangiger Relevanz.

Hypoglykämien

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren alle eingeschlossenen Studien generell anfällig für Verzerrungen. Der Definition und Erhebungsmethodik eines Endpunkts kommt bei solchen Studien eine besondere Bedeutung zu, da aufgrund der Verzerrungsanfälligkeit gerade bei offenen Studien alle Anstrengungen zu fordern sind, die durch das Studiendesign per se erhöhte Ergebnisunsicherheit zu begrenzen. Im Falle der Hypoglykämien wurden speziell nur solche Endpunktdefinitionen als zumindest ausreichend ergebnissicher angesehen, die eine Komponente einer „objektiven Fremdbeurteilung“ beinhalten, auch wenn dies ebenfalls nicht zwingend vor Verzerrungen schützt. Dies war in der Regel das Kriterium einer Notfallintervention in Form einer i.v. Gabe von Glukose oder Glukagon, eines Komas und/oder einer Krankenhauseinweisung. Das Kriterium einer „objektiven Fremdbeurteilung“ für die Definitionen von nicht schwerwiegenden Hypoglykämien, auch nächtlichen Hypoglykämien, war in allen Studien nicht gegeben. Zwar fand in 2 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ein verblindetes Review der Symptome statt, aber da die Hauptquelle des Verzerrungspotenzials in der Eigenbewertung des nicht verblindeten Patienten liegt, ist dieses Instrument nicht geeignet, die Ergebnissicherheit entscheidend zu

erhöhen. Aus diesem Grund wurden die nicht schwerwiegenden Hypoglykämien als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen und gingen daher nicht in das Fazit der Nutzenbewertung ein. Dieses Vorgehen ist analog dem der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA. Die in einer vorläufigen Version der Produktbeschreibung zu Insulin Glargin aufgestellte Behauptung, dass Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin überlegen sei, wurde mit dem Verweis auf das durchweg offene Studiendesign abgelehnt [76].

Darüber hinaus ist die bei den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin nicht gewährleistete Therapieoptimierung für NPH-Insulin gerade in Bezug auf das Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien kritisch zu sehen. In den meisten Studien wurde NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends angewendet. Aufgrund des in den Nachtstunden auftretenden Wirkmaximum kann es insbesondere bei dieser Art der Anwendung (Gabe der gesamten Basaldosis auf die Abendstunden) in der Nacht zu niedrigen Blutzuckerwerten und damit zu nächtlichen, auch schweren Hypoglykämien kommen. Hierfür sprechen auch die Ergebnisse der einzigen Studie zum Vergleich Insulin Glargin gegen NPH-Insulin, in der NPH-Insulin einmal morgens gegeben wurde. Es zeigte sich eine zu den anderen Studien gegenläufige Tendenz hinsichtlich des Risikos für nächtliche Hypoglykämien, da numerisch mehr nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Glargin als unter NPH-Insulin auftraten. Aufgrund genereller Mängel hinsichtlich des Studiendesigns sind die Ergebnisse dieser Studie jedoch ebenfalls nur eingeschränkt zu verwerten.

Sonstige unerwünschte Ereignisse (außer Hypoglykämien)

Im vorliegenden Bericht zeigte sich, dass die Berichterstattung über unerwünschte Ereignisse in den Publikationen zu den eingeschlossenen Studien auffällig mangelhaft war. Nur auf Grundlage der unpublizierten Studienberichte waren für die Studien ausreichend transparente Informationen hierzu zu gewinnen. Es zeigte sich in der Gesamtschau aller Schadensaspekte kein Nachweis für eine Über- oder Unterlegenheit einer der untersuchten Behandlungsoptionen. Keine der Studien war allerdings darauf ausgelegt, das Schadenspotenzial langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin in der Langzeitbehandlung darzustellen. Diese Frage bleibt damit unbeantwortet. Lediglich in Bezug auf den Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und dem Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich im Direktvergleich von Insulin Detemir und Insulin Glargin der Hinweis auf eine Unterlegenheit von Insulin Detemir. In Bezug auf das Auftreten von Veränderungen des Augenhintergrundes blieb die Bewertung für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin aufgrund heterogener Ergebnisse unklar. Da jedoch die Ergebnisse der von der FDA auf das Ergebnis der Studie 3006 hin geforderten Langzeitstudie noch nicht vorliegen, lassen sich derzeit keine sicheren Aussagen bezüglich der Langzeitsicherheit in puncto Augenhintergrundveränderungen treffen. Weiterhin wird in der Fachwelt über ein potenziell erhöhtes Mitogenitätsrisiko der Insulinanaloga durchaus kontrovers diskutiert, und zwar nicht für einzelne, sondern für alle Vertreter dieser Substanzklasse [1;77;77]. Der Aspekt einer potenziell erhöhten Mitogenität hat aber keinen

Einfluss auf das Fazit des vorliegenden Berichts. Unabhängig von diesem Gesichtspunkt ist, wie oben erwähnt, insgesamt zu konstatieren, dass zu beiden in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Wirkstoffen keine Studien zur Langzeitsicherheit vorliegen.

Studien außerhalb des geltenden Zulassungsstatus

Wie in Abschnitt 5.1.6 erwähnt, wurde ein nicht geringer Anteil der Patienten in Studie 2175 außerhalb des in Deutschland gültigen Zulassungsstatus behandelt. Ca. 22% der Patienten erhielten eine Kombination aus langwirksamem Insulin (Insulin Detemir oder Insulin Glargin) und Rosiglitazon. Die Ergebnisse dieser Studie unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich von denen der in einem ähnlichem Design durchgeführten Studie 1431, bei der nur ein geringer Teil (< 10%) der Patienten die oben genannte Kombinationstherapie erhalten hatten. In lediglich einer der durchgeführten Meta-Analysen (Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) trat eine Heterogenität von $I^2 > 0\%$ auf. Hier lag die Ursache jedoch wahrscheinlich in der unterschiedlichen Studiendauer begründet. Der Einfluss dieser außerhalb der Zulassung gelegenen Behandlung ist somit zu vernachlässigen. Die Ergebnisse dieser Studie können daher uneingeschränkt in das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

Zusammenfassung der Beleglage

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Nur in einer Studie (3006) wurde eine Kombination aus Basalinsulin und einem kurzwirksamen Insulin untersucht. Aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen ging nicht hervor, ob es sich dabei um eine intensivierte oder konventionelle Insulintherapie handelte. Aus diesem Grund ist die Beleglage für Insulin Glargin bez. einer konventionellen oder intensivierten Insulintherapie aufgrund mangelnder Daten unklar.

Die Ergebnisse der Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind insgesamt nur mit Einschränkungen zu verwerten, da aufgrund des Designs nicht für alle Patienten in der Kontrollgruppe (NPH-Insulin) eine optimale Behandlung möglich war.

In einem Vergleichsarm der Studie 4001 mit Insulin Glargin morgens gegen NPH-Insulin abends, jeweils in Kombination mit Glimepirid, zeigte sich ein Vorteil für Insulin Glargin bezogen auf die Blutzuckersenkung bei vergleichbarer Rate schwerer Hypoglykämien. Dem stehen die Ergebnisse aus 7 weiteren Kombinationsstudien mit OAD gegenüber, in denen sich bei Gabe des Basalinsulins zur jeweils gleichen Tageszeit zusammenfassend keine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen zeigte. Damit liegt kein Hinweis auf und auch kein Beleg für eine generelle Überlegenheit von Insulin Glargin bei Anwendung im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit OAD vor.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

In 2 Studien (1336 und 1659) wurde eine Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamem Insulin untersucht. Die zur Verfügung stehenden Informationen lassen erkennen, dass in diesen Studien eine intensivierete Insulintherapie vorgenommen wurde. Zur konventionellen Insulintherapie mit Insulin Detemir lassen sich keine Aussagen treffen.

Bei der Behandlung einmal täglich abends bzw. der zweimal täglichen Behandlung mit Insulin Detemir, kombiniert mit der prandialen Gabe von Insulin Aspart, ergibt sich kein Hinweis auf einen Unterschied zu der Behandlung mit NPH-Insulin in gleicher Kombination. Für keines der relevanten Zielkriterien fanden sich Hinweise auf einen Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen. Die Bewertung bez. schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien blieb aufgrund gegensätzlicher Ergebnisse unklar.

In der Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Metformin, zeigte sich eine ähnliche Häufigkeit von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien trotz stärkerer Blutzuckersenkung unter NPH-Insulin. Wie im Kapitel „Hintergrund“ erwähnt, ist die alleinige Blutzuckersenkung nicht zwangsläufig mit weniger diabetischen Folgekomplikationen assoziiert. Es ist aber nicht auszuschließen, allerdings auch nicht zu belegen, dass es unter Insulin Detemir bei höherer Dosierung und der damit verbundenen höheren Blutzuckersenkung auch zu einem erhöhten Auftreten von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien kommen könnte. Aus diesem Grund ergibt sich aus der Gesamtschau von Blutzuckersenkung und schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien ein eingeschränkter Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Behandlung mit Insulin Detemir im Vergleich zu derjenigen mit NPH-Insulin in Kombination mit Metformin.

Bezüglich der Behandlung von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich und in Kombination mit OAD, gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen höheren Nutzen von Insulin Detemir. Dieser Hinweis ergibt sich aus der Zusammenschau von langfristiger Blutzuckersenkung und dem Auftreten von schweren Hypoglykämien. Unter Insulin Detemir zeigten bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung weniger Patienten schwere Hypoglykämien. Dem stehen zwar numerisch auffällig mehr Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber, dies wird aber im Vergleich mit der Zusammenschau von Blutzuckersenkung und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien als nachrangig angesehen.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten, zeigte sich für keines der relevanten Zielkriterien ein Hinweis für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Darüber hinaus zeigte sich in allen Studien zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin eine statistisch signifikant höhere Gewichtszunahme unter NPH-Insulin. Für die Bewertung des Gewichtsverlaufes sind zum Einen allerdings Langzeitstudien entscheidend, die nicht identifiziert wurden. Betrachtet man den Gewichtsverlauf nach Beginn einer Insulintherapie, kann man beobachten, dass sich das Gewicht erst im dritten Jahr stabilisiert [78]. Eine Behandlungsdauer von mindestens 2 Jahren wäre daher für eine realistische Abschätzung der klinischen Relevanz notwendig. Die maximale Behandlungsdauer in den eingeschlossenen Studien überschritt 6 Monate jedoch nicht. Zum Anderen muss beachtet werden, dass auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die in der Regel übergewichtig sind, nicht jede Gewichtszunahme per se unerwünscht ist. Die im Allgemeinen beobachtete Gewichtszunahme nach Einleitung oder Intensivierung einer Insulintherapie ist zum großen Teil als ein Wiedererreichen des vor der Therapie infolge ungenügender Blutzuckereinstellung verlorenen Gewichts einzuschätzen [78]. Daher wäre es notwendig gewesen, den Anteil der Gewichtsentwicklung zu ermitteln, die als unerwünscht angesehen werden kann. In keiner der eingeschlossenen Studien fanden sich jedoch Angaben dazu. Bei Betrachtung der Gruppendifferenz von im Mittel ca. 0,8 kg bis 1,6 kg und des unklaren Pathomechanismus der geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir wurde daher die klinische Relevanz des beobachteten Unterschieds im Gewichtsverlauf insgesamt als unklar bewertet.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Wie ebenfalls der Tabelle 69 zu entnehmen ist, zeigten sich im Direktvergleich von Insulin Detemir und Insulin Glargin, jeweils in Kombination mit OAD, bezogen auf die meisten relevanten Zielkriterien keine Hinweise auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Anders stellt es sich nur für Sicherheitsaspekte dar. Hier ist Insulin Detemir Insulin Glargin statistisch signifikant unterlegen, bezogen auf die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und bezogen auf Reaktionen an der Injektionsstelle. Demgegenüber deutet eine statistisch signifikant geringere Gewichtszunahme bei unklarer klinischer Relevanz auf eine Überlegenheit von Insulin Detemir hin. Insgesamt kann so in der Gesamtschau dieser Daten für keines der Präparate der Schluss einer Überlegenheit bez. der Schadensaspekte gezogen werden.

Beim Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin, jeweils im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten, zeigt sich die gleiche Situation in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Reaktionen an der Injektionsstelle und den Gewichtsverlauf. Bezogen auf die anderen relevanten Zielgrößen einschließlich der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und dem Auftreten von Hypoglykämien zeigte sich auch hier kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

7 Fazit

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die eingeschlossenen Studien zu Insulin Glargin bilden nur einen geringen Teil der in Deutschland durchgeführten, Verzögerungsinsulin beinhaltenden Behandlungsschemata bei Diabetes mellitus Typ 2 ab.

Für die in Deutschland beim weitaus überwiegenden Teil der Patienten angewandte Behandlung im Rahmen einer konventionellen oder intensivierten Insulintherapie gibt es aufgrund mangelnder Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Für die Behandlung im Rahmen der basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin. Es liegen ebenfalls nur unzureichende Daten vor. In den meisten Studien war die geforderte und in der Praxis durchgeführte Anpassung der Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an individuelle Gegebenheiten nicht möglich. Daher gibt es aufgrund mangelnder Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber einer optimierten Anwendung von NPH-Insulin. Studien liegen insbesondere zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin einmal täglich, jeweils in Kombination mit OAD, vor. Hier gibt es lediglich bei der Anwendung von Glargin morgens gegenüber der Anwendung von NPH-Insulin abends einen Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin bez. der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und langfristiger Blutzuckersenkung. Dieser Hinweis ist jedoch eingeschränkt zu sehen, da sich der Vorteil lediglich bezogen auf den HbA1c-Wert zeigt und nicht bezogen auf das Auftreten von schweren Hypoglykämien. Aufgrund der nicht optimierten Anwendung von NPH-Insulin in dieser Studie ergibt sich hieraus kein Hinweis auf und kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Der Langzeitnutzen und -schaden von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin ist generell nicht ausreichend untersucht. Bezüglich des Aspekts „Veränderungen des Augenhintergrundes unter Insulin Glargin“ ist die Beleglage unklar. Die Ergebnisse einer zu dieser Fragestellung durchgeführten Langzeitstudie liegen noch nicht vor.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die eingeschlossenen Studien zu Insulin Detemir bilden den größten Teil der in Deutschland durchgeführten, Verzögerungsinsulin beinhaltenden Behandlungsschemata bei Diabetes mellitus Typ 2 ab. Lediglich für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es aufgrund mangelnder Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Für die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Für die Behandlung im Rahmen einer basalunterstützten Behandlung mit oralen Antidiabetika zeigt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Die Beleglage ist abhängig vom verwendeten oralen Antidiabetikum. In Kombination mit Metformin gibt es einen eingeschränkten Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bez. der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und langfristiger Blutzuckersenkung. In Kombination mit Sulfonylharnstoffen gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bez. der gleichen Zielgröße.

In allen Studien wurde eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir beobachtet. Die klinische Relevanz des Unterschiedes ist unklar. Ebenso ist unklar, ob dieser Effekt nachhaltig ist, da lediglich Studien mit einer maximalen Laufzeit von 6 Monaten vorliegen.

Der Langzeitnutzen und -schaden von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin ist generell nicht ausreichend untersucht.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Mit der intensivierten Insulintherapie und der basalunterstützten oralen Therapie bilden die Studien zum Direktvergleich von Insulin Detemir und Insulin Glargin einen Großteil der in Deutschland durchgeführten, Verzögerungsinsulin beinhaltenden Behandlungsschemata bei Diabetes mellitus Typ 2 ab.

Für den Direktvergleich von Insulin Detemir und Insulin Glargin ergeben sich aufgrund heterogener Ergebnisse kein Beleg und kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für eine der beiden Therapieoptionen. Es zeigten sich in Bezug auf die Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ auf der einen Seite mehr Therapieabbrüche und mehr Reaktionen an der Injektionsstelle, auf der anderen Seite jedoch eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es aufgrund mangelnder Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen für eines der beiden Insulinanaloga.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie „3002“

Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003; 35(3): 189-196.

Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1130-1136.

Hoechst Marion Roussel. 52-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 with NPH human insulin in subjects with type 2 diabetes: clinical study report no. F1998CLN0004; HOE 901/3002 [unveröffentlicht]; 1999.

Studie „3006“

Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 631-636.

Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am J Med Sci* 2004; 328(5): 274-280.

Hoechst Marion Roussel. 28-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 insulin with NPH human insulin in subjects with type 2 diabetes: clinical study report no. 1998CLN0004.; HOE 901/3006 [unveröffentlicht]; 1999.

Studie „3102“

Kawamori R, Iwamoto Y, Kadowaki T, Iwasaki M. Efficacy and safety of insulin glargine in concurrent use with oral hypoglycaemic agents for the treatment of type 2 diabetic patients [Japanisch]. *Journal of Clinical Therapeutics and Medicines* 2003; 19(5): 445-464.

Aventis Pharma Ltd. Study of efficacy and safety of the human insulin analog HOE 901 (insulin glargine) injection coadministered with oral antidiabetic drug to patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM): clinical study report; HOE 901/3102 [unveröffentlicht]; 2002.

Studie „4001“

Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138(12): 952-959.

Aventis Pharma. 28 week, open, controlled, randomized, multinational, multicenter clinical study to investigate the efficacy and safety of different combination therapies, HOE901 insulin analogue (once daily, at bedtime or in the morning) plus Amaryl and NPH basal insulin (once daily, at bedtime) plus Amaryl, in type 2 diabetes mellitus patients, who fail good metabolic control with oral antidiabetic drugs (OADs): clinical study report no. F2001CLN0301; HOE901/4001 [unveröffentlicht]; 2002.

Studie „4002“

Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3080-3086.

Aventis Pharmaceuticals Inc. Target glycemic control and the incidence of symptomatic nocturnal hypoglycemia in insulin naïve subjects with type 2 diabetes on oral hypoglycemic agent(s) and treated with insulin glargine or NPH human insulin: clinical study report no. K1999MED0106; HOE 901/4002 [unveröffentlicht]; 2003.

Studie „4012“

Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(1): 111-118.

Aventis Pharma International. 24-week, open, controlled, randomised, multinational, multicentre, phase IIIb clincial study to investigate the efficacy and saftey of Lantus insulin analogue (once daily at bedtime) plus Amaryl in 440 Subjects with type 2 diabetes mellitus who fail good metabolic control with oral antidiabetic drugs: clinical study report; HOE901/4012 insulin glargine [unveröffentlicht]; 2003.

Studie „4013“

Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. Arch Med Res 2006; 37(4): 495-501.

Aventis Pharma. 24-week, open, controlled, randomised, multinational, multicentric clinical study to investigate the efficacy and safety of different combination therapies, HOE 901 insulin analogue (once daily, at bedtime) plus Amaryl and NPH basal insulin (once daily, at bedtime) plus Amaryl, in type 2 diabetes mellitus patients who fail good metabolic control with oral antidiabetic drugs (OADs): clinical study report; HOE901/4013 [unveröffentlicht]; 2003.

Studie „6001“

Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia 2006; 49(3): 442-451.

Aventis Pharma Inc. Lantusmet: a multicentre, open, randomised, parallel-group study to compare the efficacy and safety of bedtime glargine vs NPH insulin when used in combination with metformin in 100 insulin-naïve type 2 diabetic patients who are poorly controlled (HbA1c 8.0% or higher) on oral agents; 100 non-diabetic subjects will be studied at 0 and 9 months to obtain normal values; clinical study report; HOE901/6001 insulin glargine; 2005. 2005.

8.2 Insulin Detemir vs. NPH-Insulin**Studie „1336“**

Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1): 56-64.

Novo Nordisk A/S. Insulin detemir: a six-month, multi-centre, open, asymmetrically randomised, parallel, efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 2 diabetes on a basal-bolus regimen; integrated clinical trial report; NN304-1336 [unveröffentlicht]; 2002.

Studie „1337“

Novo Nordisk A/S. Insulin detemir: combination therapy of metformin with once-daily evening dose of insulin detemir (NN304) or human insulin NPH; comparison of safety and efficacy in subjects with type 2 diabetes previously inadequately controlled with monotherapy or oral combination therapy with metformin; a randomized, six-month, open-label, parallel design multicenter trial; integrated clinical trial report; NN304-1337 [unveröffentlicht]; 2002.

Studie „1530“

Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1269-1274.

Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. Erratum: a 26-week randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes (*Diabetes Care* (2006) 29, (1269-1274)). *Diabetes Care* 2007; 30(4): 1035.

Novo Nordisk A/S. A 26-week, multi-centre, multinational, open-labelled, randomised, parallel-group trial comparing the safety and efficacy of twice daily insulin detemir in combination with OAD versus twice daily NPH insulin in combination with OAD in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on current therapy; a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1530 [unveröffentlicht]; 2004.

Studie „1659“

Novo Nordisk Pharma S.A. A multi-centre, open-labelled, randomized, two-group parallel, treat-to-target trial comparing the weight change in overweight and obese subjects with type 2 diabetes after 26 weeks of treatment with insulin detemir once daily versus insulin NPH once daily, both with insulin aspart in the mealtime (PREDICTIVE-BMI study): a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1659 [unveröffentlicht]; 2007.

8.3 Insulin Detemir vs. Insulin Glargin**Studie „1373“**

Novo Nordisk A/S. A 52 week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, two-group parallel trial comparing efficacy and safety of insulin detemir and insulin glargine as add-on to current oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes: a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1373 [unveröffentlicht]; 2005.

Studie „1431“

Novo Nordisk A/S. A one-year, multi-national, open-labelled, parallelgroup, 2:1 randomised treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir with insulin glargine using a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 2 diabetes: a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1431 [unveröffentlicht]; 2007.

Studie „2175“

Novo Nordisk Inc. Insulin detemir: a 26-week, multi-center, open-label, parallel, 2:1 randomized treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir versus insulin glargine using a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 2 diabetes; clinical trial report; trial ID NN304-2175 [unveröffentlicht]; 2007.

9 Literatur

- [1] Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes [Online]. 2002 [Zugriff am 01.03.2007]. URL: <http://www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/diabetes2>.
- [2] Scherbaum WA, Kiess W, Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes Mellitus im Alter. Diabetes und Stoffwechsel 2004; 13(Suppl 2): 31-56.
- [3] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Lantus 100 I.E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.
- [4] Novo Nordisk. Levemir: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
- [5] Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes Care 2000; 23(5): 644-649.
- [6] Rosskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. Diabetes Care 1999; 22(Suppl 2): B109-B113.
- [7] Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. Health Technol Assess 2004; 8(45): iii-x,1-72.
- [8] Knollmeyer J (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH). AW: Zinkanteil von Insulin Glargin. E-Mail an Kaiser T (IQWiG). 20.09.2005.
- [9] Center for Drug Evaluation and Research. Levemir: application number 21-536; medical review(s) [Online]. 16.06.2005 [Zugriff am 10.01.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021-536_Levemir_medr.pdf.
- [10] Kaiser M (Novo Nordisk Pharma GmbH). RE: Insulin Detemir: verfügbare Konzentrationen. E-Mail an Kaiser T (IQWiG). 22.09.2005.
- [11] B.Braun Melsungen AG. Insulin B. Braun ratiopharm Basal 100 I.E./ml: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2000.
- [12] 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.
- [13] 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.

- [14] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131): 854-865.
- [15] Abraira 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.
- [16] Center for Drug Evaluation and Research. Lantus: NDA 21-081/S-017 [Online]. 15.03.2005 [Zugriff am 10.01.2007]. URL: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/21081s017lbl.pdf>.
- [17] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A05-03 [Online]. 21.01.2008 [Zugriff am 24.01.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_1.0.pdf.
- [18] European Medicines Agency. Levemir: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 2004 [Zugriff am 10.01.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/levemir/093604en6.pdf>.
- [19] European Medicines Agency. Lantus: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 01.09.2003 [Zugriff am 10.01.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/061500en6.pdf>.
- [20] Center for Drug Evaluation and Research. Levemir: application number 21-536; pharmacology review(s) [Online]. 16.06.2005 [Zugriff am 10.01.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021-536_Levemir_pharmr.pdf.
- [21] Center for Drug Evaluation and Research. Lantus: application number 21-081; pharmacology review; part 1 [Online]. 20.04.2000 [Zugriff am 10.01.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P1.pdf.
- [22] Center for Drug Evaluation and Research. Lantus: application number 21-081; pharmacology review: part 2 [Online]. 20.04.2000 [Zugriff am 10.01.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P2.pdf.
- [23] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation; part 1; diagnosis and classification of diabetes mellitus [Online]. 1999 [Zugriff am 01.10.2007]. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.
- [24] European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [Online]. 30.05.2002 [Zugriff am 22.06.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.

- [25] Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
- [26] European Medicines Agency. Points to consider on validity and interpretation of meta-analyses, and one pivotal study [Online]. 19.10.2000 [Zugriff am 07.12.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/233099den.pdf>.
- [27] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in metaanalyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
- [28] Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73(1): 35-40.
- [29] Kawamori R, Iwamoto Y, Kadowaki T, Iwasaki M. Efficacy and safety of insulin glargine in concurrent use with oral hypoglycaemic agents for the treatment of type 2 diabetic patients [Japanisch]. *Journal of Clinical Therapeutics and Medicines* 2003; 19(5): 445-464.
- [30] Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003; 35(3): 189-196.
- [31] Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1130-1136.
- [32] Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 631-636.
- [33] Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am J Med Sci* 2004; 328(5): 274-280.
- [34] Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138(12): 952-959.
- [35] Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3080-3086.
- [36] Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 950-955.

- [37] Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1269-1274.
- [38] Hermansen K, Derezinski T, Kim H, Gall M-A. Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with Type 2 diabetes.; 2004.
- [39] Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 56-64.
- [40] Hoechst Marion Roussel. 52-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 with NPH human insulin in subjects with type 2 diabetes: clinical study report no. F1998CLN0004; HOE 901/3002 [unveröffentlicht]; 1999.
- [41] Hoechst Marion Roussel. 28-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 insulin with NPH human insulin in subjects with type 2 diabetes: clinical study report no. 1998CLN0004.; HOE 901/3006 [unveröffentlicht]; 1999.
- [42] Aventis Pharma Ltd. Study of efficacy and safety of the human insulin analog HOE 901 (insulin glargine) injection coadministered with oral antidiabetic drug to patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM): clinical study report; HOE 901/3102 [unveröffentlicht]; 2002.
- [43] Aventis Pharma. 28 week, open, controlled, randomized, multinational, multicenter clinical study to investigate the efficacy and safety of different combination therapies, HOE901 insulin analogue (once daily, at bedtime or in the morning) plus Amaryl and NPH basal insulin (once daily, at bedtime) plus Amaryl, in type 2 diabetes mellitus patients, who fail good metabolic control with oral antidiabetic drugs (OADs): clinical study report no. F2001CLN0301; HOE901/4001 [unveröffentlicht]; 2002.
- [44] Aventis Pharmaceuticals Inc. Target glycemic control and the incidence of symptomatic nocturnal hypoglycemia in insulin naïve subjects with type 2 diabetes on oral hypoglycemic agent(s) and treated with insulin glargine or NPH human insulin: clinical study report no. K1999MED0106; HOE 901/4002 [unveröffentlicht]; 2003.
- [45] Aventis Pharma International. 24-week, open, controlled, randomised, multinational, multicentre, phase IIIb clincial study to investigate the efficacy and saftey of Lantus insulin analogue (once daily at bedtime) plus Amaryl in 440 Subjects with type 2 diabetes mellitus who fail good metabolic control with oral antidiabetic drugs: clinical study report; HOE901/4012 insulin glargine [unveröffentlicht]; 2003.
- [46] Aventis Pharma. 24-week, open, controlled, randomised, multinational, multicentric clinical study to investigate the efficacy and safety of different combination therapies,

- HOE 901 insulin analogue (once daily, at bedtime) plus Amaryl and NPH basal insulin (once daily, at bedtime) plus Amaryl, in type 2 diabetes mellitus patients who fail good metabolic control with oral antidiabetic drugs (OADs): clinical study report; HOE901/4013 [unveröffentlicht]; 2003.
- [47] Aventis Pharma Inc. Lantusmet: a multicentre, open, randomised, parallel-group study to compare the efficacy and safety of bedtime glargine vs NPH insulin when used in combination with metformin in 100 insulin-naive type 2 diabetic patients who are poorly controlled (HbA1c 8.0% or higher) on oral agents; 100 non-diabetic subjects will be studied at 0 and 9 months to obtain normal values; clinical study report; HOE901/6001 insulin glargine; 2005. 2005.
- [48] Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(1): 111-118.
- [49] Novo Nordisk A/S. Insulin detemir: a six-month, multi-centre, open, asymmetrically randomised, parallel, efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 2 diabetes on a basal-bolus regimen; integrated clinical trial report; NN304-1336 [unveröffentlicht]; 2002.
- [50] Novo Nordisk A/S. Insulin detemir: combination therapy of metformin with once-daily evening dose of insulin detemir (NN304) or human insulin NPH; comparison of safety and efficacy in subjects with type 2 diabetes previously inadequately controlled with monotherapy or oral combination therapy with metformin; a randomized, six-month, open-label, parallel design multicenter trial; integrated clinical trial report; NN304-1337 [unveröffentlicht]; 2002.
- [51] Novo Nordisk A/S. A 52 week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, two-group parallel trial comparing efficacy and safety of insulin detemir and insulin glargine as add-on to current oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes: a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1373 [unveröffentlicht]; 2005.
- [52] Novo Nordisk A/S. A one-year, multi-national, open-labelled, parallelgroup, 2:1 randomised treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir with insulin glargine using a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 2 diabetes: a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1431 [unveröffentlicht]; 2007.
- [53] Novo Nordisk A/S. A 26-week, multi-centre, multinational, open-labelled, randomised, parallel-group trial comparing the safety and efficacy of twice daily insulin detemir in combination with OAD versus twice daily NPH insulin in combination with OAD in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on current therapy; a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1530 [unveröffentlicht]; 2004.
- [54] Novo Nordisk Pharma S.A. A multi-centre, open-labelled, randomized, two-group parallel, treat-to-target trial comparing the weight change in overweight and obese

- subjects with type 2 diabetes after 26 weeks of treatment with insulin detemir once daily versus insulin NPH once daily, both with insulin aspart in the mealtime (PREDICTIVE-BMI study): a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1659 [unveröffentlicht]; 2007.
- [55] Novo Nordisk Inc. Insulin detemir: a 26-week, multi-center, open-label, parallel, 2:1 randomized treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir versus insulin glargine using a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 2 diabetes; clinical trial report; trial ID NN304-2175 [unveröffentlicht]; 2007.
- [56] Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Tamer SC, Schernthaner G. Insulin detemir added to oral anti-diabetic drugs in type 2 diabetes provides glycemic control comparable to insulin glargine with less weight gain. *Diabetes* 2006; 55(Suppl. 1): A132.
- [57] Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006; 37(4): 495-501.
- [58] Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49(3): 442-451.
- [59] Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. Erratum: a 26-week randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes (*Diabetes Care* (2006) 29, (1269-1274)). *Diabetes Care* 2007; 30(4): 1035.
- [60] European Medicines Agency. ICH Topic E 9: statistical principles for clinical trials; step 5 [Online]. 09.1998 [Zugriff am 26.04.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036396en.pdf>.
- [61] 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.
- [62] Wiens BL, Zhao W. The role of intention to treat in analysis of noninferiority studies. *Clin Trials* 2007; 4(3): 286-291.
- [63] Sanchez MM, Chen X. Choosing the analysis population in non-inferiority studies: per protocol or intent-to-treat. *Stat Med* 2006; 25(7): 1169-1181.
- [64] Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20(10): 863-866.
- [65] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline:

- guideline for good clinical practice E6(R1) [Online]. 10.06.1996 [Zugriff am 29.01.2008]. URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>.
- [66] European Medicines Agency. Lantus: product information; Lantus-H-C-284-II-32 [Online]. 31.10.2006 [Zugriff am 10.01.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/H-284-PI-en.pdf>.
- [67] Schwarzer R, Jerusalem M, Weber H. Gesundheitspsychologie von A bis Z: ein Handwörterbuch. Göttingen: Hogrefe; 2002.
- [68] Bradley C. The well-being questionnaire. In: Bradley C (Ed). Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice. New York: Psychology Press; 1994. S. 89-109.
- [69] Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 health survey. Lincoln: QualityMetric Inc.; 2007.
- [70] U.S.Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S.Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S.Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance. Health Qual Life Outcomes [Online] 2006; 4: 79. URL: <http://www.hqlo.com/content/pdf/1477-7525-4-79.pdf>.
- [71] Fayers P, Hays R. Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- [72] Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Häring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2007; 29(8): 1607-1619.
- [73] Pittrow D, Stalla GK, Zeiher AM, Silber S, März W, Pieper L et al. Prävalenz, medikamentöse Behandlung und Einstellung des Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis. Med Klin 2006; 101(8): 635-644.
- [74] Ott P, Benke I, Köhler C, Hanefeld M. Praxis der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetikern im Rahmen der DIG- (Diabetes in Germany) Studie. Diabetologie und Stoffwechsel 2006; 1(6): 366-373.
- [75] Holl RW (Universität Ulm). Re: AW: Häufigkeit der NPH-Injektionen. E-Mail an Ebrahim S (IQWiG). 15.11.2006.
- [76] Center for Drug Evaluation and Research. Lantus: application number 21-081; correspondence; part 2 [Online]. 20.04.2000 [Zugriff am 11.06.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_corres_P2.pdf.

- [77] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Nutzen-Risikobewertung von Insulinanaloga [Online]. 16.02.2004 [Zugriff am 21.08.2006]. URL: http://www.akdae.de/20/55/Archiv/2004/88_20040214.html.
- [78] Larger E. Weight gain and insulin treatment. Diabetes Metab 2005; 31(4 Pt 2): 4S51-4S56.

Anhang A – Suchstrategie**Datum der letzten Suche:** Freitag, 07. September 2007**Suchmaske:** Ovid**Datenbanken:** MEDLINE 66, Pre-MEDLINE, EMBASE 88, CENTRAL

ID	Suchformulierung
#1	glargin\$.ti,ab,ot,tn,sh.
#2	(Gly\$A21 or A21Gly\$ or (gly\$ adj1 A21)).ti,ab,ot.
#3	(Arg\$B31 or B31Arg\$ or (arg\$ adj1 B31)).ti,ab,ot.
#4	(Arg\$B32 or B32Arg\$ or (arg\$ adj1 B32)).ti,ab,ot.
#5	(HOE-901 or HOE901).ti,ab,ot,tn.
#6	Lantus\$.ti,ab,ot,tn.
#7	(glargin\$ or 160337-95-1).rn.
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
#9	detemir\$.ti,ab,ot,tn,sh.
#10	(Lys\$B29 or B29Lys\$ or (lys\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.
#11	(Ala\$B30 or B30Ala\$ or (ala\$ adj1 B30)).ti,ab,ot.
#12	(NN-304 or NN304).ti,ab,ot,tn.
#13	Levemir\$.ti,ab,ot,tn.
#14	(detemir\$ or 169148-63-4 or 201305-44-4 or 270588-25-5).rn.
#15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
#16	8 or 15
#17	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.
#18	(longacting adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
#19	((long\$ or delayed\$ or slow\$ or ultralong\$) adj1 (acting or action) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
#20	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
#21	17 or 18 or 19 or 20
#22	exp INSULIN/aa
#23	exp INSULIN DERIVATIVE/
#24	22 or 23
#25	21 or 24

ID	Suchformulierung
#26	exp DIABETES MELLITUS/
#27	diabet\$.ti,ab,ot.
#28	mellitu\$.ti,ab,ot.
#29	IDDM.ti,ab,ot.
#30	MODY.ti,ab,ot.
#31	NIDDM.ti,ab,ot.
#32	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.
#33	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.
#34	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.
#35	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.
#36	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
#37	exp DIABETES INSIPIDUS/
#38	insipid\$.ti,ab,ot.
#39	37 or 38
#40	26 or 36
#41	40 or (27 not (39 not 40))
#42	controlled clinical trial.pt.
#43	CONTROLLED CLINICAL TRIALS/
#44	randomized controlled trial.pt.
#45	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/
#46	RANDOM ALLOCATION/
#47	CROSS-OVER STUDIES/
#48	DOUBLE-BLIND METHOD/
#49	SINGLE-BLIND METHOD/
#50	42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49
#51	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.
#52	((random\$ or cross-over or crossover) adj25 (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.
#53	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.
#54	51 or 52 or 53
#55	50 or 54

ID	Suchformulierung
#56	exp META-ANALYSIS/
#57	meta analysis.pt.
#58	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.
#59	56 or 57 or 58
#60	exp BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT/
#61	hta.ti,ab,ot.
#62	((biomed\$ or health\$) adj6 technolog\$ adj6 assessment\$).ti,ab,ot.
#63	60 or 61 or 62
#64	exp "REVIEW LITERATURE"/
#65	((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot.
#66	64 or 65
#67	addresses.pt.
#68	bibliography.pt.
#69	biography.pt.
#70	"case reports".pt.
#71	"clinical conference".pt.
#72	comment.pt.
#73	"conference abstract".pt.
#74	"conference paper".pt.
#75	congresses.pt.
#76	"consensus development conference nih".pt.
#77	"consensus development conference".pt.
#78	dictionary.pt.
#79	directory.pt.
#80	editorial.pt.
#81	festschrift.pt.
#82	"historical article".pt.
#83	interview.pt.
#84	lectures.pt.
#85	"legal cases".pt.
#86	legislation.pt.

ID	Suchformulierung
#87	letter.pt.
#88	"newspaper article".pt.
#89	note.pt.
#90	"patient education handout".pt.
#91	"periodical index".pt.
#92	"review of reported cases".pt.
#93	"technical report".pt.
#94	or/67-93
#95	exp ANIMALS/
#96	exp ANIMAL/
#97	exp ANIMALS/
#98	"ANIMAL EXPERIMENT".sh.
#99	95 or 96 or 97 or 98
#100	exp HUMANS/
#101	exp HUMAN/
#102	100 or 101
#103	99 not 102
#104	cn\$.an.
#105	(16 or 25) and 41
#106	55 not (94 or 103)
#107	59 or 63 or 66
#108	105 and (106 or 104)
#109	105 and 107

Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**Keine randomisierte kontrollierte Studie**

Cada DJ, Levien T, Baker DE. Insulin detemir. Hosp Pharm 2005; 40(12): 1062-1073.

Garber AJ. Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents. Arch Intern Med 2003; 163(15): 1781-1782.

Nakhmanovich Y, Belenkaya R, Rozenfeld V. Insulin glargine in the management of diabetes mellitus. J Clin Pharm Ther 2001; 26(4): 176-181.

Riddle MC. The Treat-to-Target Trial and related studies. Endocr Pract 2006; 12(Suppl 1): 71-79.

Stoneking K. Initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm 2005; 62(5): 510-518.

Keine Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus

Kaplan W, Rodriguez LM, Smith OE, Haymond MW, Heptulla RA. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. Diabetes Care 2004; 27(11): 2739-2740.

Sonstige blutzuckersenkende Behandlung unterschiedlich

Lantus in der BOT ist dem Standard-Mischinsulin überlegen. Krankenpfl J 2004; 42(5-6): 172.

Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. Diabetes Res Clin Pract 2006; 73(1): 35-40.

Extensionsstudie unter nicht randomisierten Bedingungen

Studie „3002“

Kacarovsky-Bielesz G, Dressler A, Freunscht R. Long-term glycaemic control with insulin glargine in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2006; 71(2): 184-191.

Anhang C – Liste der gescreeenten systematischen Übersichten

Barnett A, Allsworth J, Jameson K, Mann R. A review of the effects of antihyperglycaemic agents on body weight: the potential of incretin targeted therapies. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7): 1493-1507.

Barnett A. Dosing of insulin glargine in the treatment of type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007; 29(6): 987-999.

Brunton SA. Nocturnal hypoglycemia: answering the challenge with long-acting insulin analogs. *MedGenMed* [Online] 2007; 9(2): 38. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/555414>.

Campbell RK, White JR, Levien T, Baker D. Insulin glargine. *Clin Ther* 2001; 23(12): 1938-1957.

Campbell RK, White JR Jr. Insulin therapy in type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42(4): 602-611.

Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64(22): 2577-2595.

Dailey G. New strategies for basal insulin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26(6): 889-901.

Dailey GE. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose levels to glycosylated hemoglobin and diabetes mellitus-related complications: treating hyperglycemia with insulin. *Insulin* 2006; 1(4): 148-157.

DeVries JH, Nattrass M, Pieber TR. Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues? *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(6): 441-454.

DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289(17): 2254-2264.

Duckworth W, Davis SN. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *J Diabetes Complications* 2007; 21(3): 196-204.

Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003; 63(16): 1743-1778.

Fonseca V. The role of basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Insulin* 2006; 1(2): 51-60.

Garces K. Insulin glargine: a long-acting insulin for diabetes mellitus. *Issues Emerg Health Technol* 2003; (52): 1-4.

Garg SK, Ulrich H. Achieving goal glycosylated hemoglobin levels in type 2 diabetes mellitus: practical strategies for success with insulin therapy. *Insulin* 2006; 1(3): 109-121.

Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir: a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother* 2005; 39(3): 502-507.

Gough SC. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(1): 1-15.

Hemraj F, Garces K. Insulin glargine for type 2 diabetes. *Issues Emerg Health Technol* 2004; (59): 1-4.

Le Roith D. Insulin glargine and receptor-mediated signalling: clinical implications in treating type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(8): 593-599.

Levien TL, Baker DE, White JR Jr., Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002; 36(6): 1019-1027.

McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61(11): 1599-1624.

Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Häring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(8): 1607-1619.

Nelson SE, Palumbo PJ. Addition of insulin to oral therapy in patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2006; 331(5): 257-263.

Plum MB, Sicat BL, Brokaw DK. Newer insulin therapies for management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Consult Pharm* 2003; 18(5): 454-465.

Raccach D. Insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment to target fasting and postprandial blood glucose levels. *Insulin* 2006; 1(4): 158-165.

Roberts DE, Van Wallegham N, Chang H, Pohula W, Cheang MST, Moffatt MEK et al. Glargine versus other basal insulins (NPH, Lente, or Ultralente) for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD005271.

Sicat BL, Morgan LA. New therapeutic options for the management of diabetes. *Consult Pharm* 2007; 22(1): 45-56.

Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. (Technology Report; Band 92). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/341b_Long-acting-insulin_tr_e.pdf.

Tschritter O, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU. Langwirkende Insulinanaloga in der Therapie des Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2. Diabetes und Stoffwechsel 2005; 14(6): 375-382.

Vivian EM, Olarte SV, Gutierrez AM. Insulin strategies for type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2004; 38(11): 1916-1923.

Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. Clin Ther 2003; 25(6): 1541-1577.

Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. The clinical effectiveness and cost effectiveness of long acting insulin analogues for diabetes [Online]. 21.08.2002 [Zugriff am 01.10.2007]. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Insulin_Analogues.pdf.

Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. Health Technol Assess 2004; 8(45): iii-x,1-72.

Anhang D – Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen**D.1: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien*****Kurzbeschreibung der Studie 1337***

Die Studie 1337 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase IIIa Studie, in der Insulin Detemir einmal täglich abends mit NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Metformin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus verglichen wurde. Zu Beginn der Studie wurde die Insulindosierung so angepasst, dass ein Nüchtern-Blutzuckerzielwert von 72 bis 126 mg/dl erreicht wurde.

Primäres Ziel der Studie war es, Nichtunterlegenheit oder Äquivalenz von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bezüglich des HbA1c-Wertes am Studienende zu zeigen. Sekundäre Ziele waren u.a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf das Auftreten von Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse. Die benötigte Fallzahl wurde berechnet mit $\alpha = 5\%$ und einer Power von 95%, wobei eine Nichtunterlegenheitsschranke von -0,4% festgelegt und eine Standardabweichung von 1,4 sowie eine Drop-out-Rate von 15% angenommen wurde.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1 (Insulin Detemir : NPH-Insulin) mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine 5-stellige Behandlungsnummer zugewiesen. Sowohl Patient als auch Prüfarzt war die Behandlung bekannt, die der Patient erhielt.

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Run-in Phase, in der es zum Wash-out der bisherigen oralen antidiabetischen Therapie (OAD) und zur Umstellung auf Metformin kam. Die Dosierung des Metformins wurde in dieser Phase optimiert. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in Phase vorgenommen. Weiterhin bestand die Studie aus einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die ersten 8 Wochen der Behandlungsphase waren gleichzeitig eine Titrierungsphase, in der die Dosis der Testinterventionen angepasst wurde. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in Phase, sowie während der jeweils ersten 4 Wochen und 12, 16 - 20 und 24 Wochen nach Randomisierung statt. Der HbA1c-Wert wurde zu Beginn und Ende der Run-in Phase und 12 und 24 Wochen nach Randomisierung gemessen. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und hypoglykämische sowie sonstige unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Eine Woche nach Behandlungsende wurde eine telefonische Befragung zu Sicherheitsaspekten durchgeführt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter ≥ 35 Jahre bei einer Diabetesdauer von ≥ 1 Jahr, BMI ≤ 40 kg/m², laufende Behandlung mit Metformin (> 1000 mg/Tag) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen OAD. Relevante

Ausschlusskriterien waren: Gestörte Nierenfunktion, proliferative Retinopathie, Einnahme von Insulin für länger als 7 Tage innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening. Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert und behandelt wurden und für die mindestens ein Messwert für den primären Endpunkt nach der Randomisierung vorlag. Der primäre Endpunkt wurde mittels ANCOVA, adjustiert für Studienland und jeweiligem korrespondierendem Baselinewert ausgewertet. Die Auswertung der Hypoglykämien erfolgte als Zeit bis zum ersten Ereignis in einem Cox-Reggressionsmodell.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 1659

Die Studie 1659 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase IIIb „treat-to-target“-Studie, in der Insulin Detemir mit NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit bei übergewichtigen oder fettleibigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus verglichen wurde. Jegliche orale antidiabetische Therapie (OAD) wurde abgebrochen. Die Insulindosierung wurde während der Studie so titriert, dass ein Nüchtern-Plasmaglukosezielwert von ≤ 110 mg/dl erreicht wurde.

Primäres Ziel der Studie war es, Überlegenheit von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bezüglich der Änderung des Gewichts in kg im Studienverlauf zu zeigen. Sekundäre Ziele waren u.A. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HbA1c-Wert zu Studienende sowie auf das Auftreten von Hypoglykämien, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit und unerwünschte Ereignisse. Die benötigte Fallzahl wurde berechnet für einen zweiseitigen Test mit $\alpha = 5\%$ und einer Power von 80%, wobei ein erwarteter Gruppenunterschied von 1,5 kg und eine Standardabweichung von 1,0 sowie eine Drop-out-Rate von 15% angenommen wurde.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer Randomisierungsliste im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit Metformin (ja / nein). Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Sowohl Patient als auch Prüfarzt war die Behandlung, die der Patient erhielt, bekannt.

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Screening-Phase, in der die Patienten die Medikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 26-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Screening-Phase vorgenommen. Titrierung der Studienmedikation erfolgte über den ganzen Studienverlauf. Fest eingeplante Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in Phase, sowie 4, 8, 12, 18 und 26 Wochen nach

Randomisierung statt. Weiterhin waren Telefonkontakte 1, 2, 3, 5, 6, 7 und 10 Wochen nach Randomisierung vorgesehen. Das Körpergewicht wurde zu Beginn und Ende der Screening-Phase und bei allen fest eingeplanten Visiten während der Behandlungsphase gemessen. Die Behandlungszufriedenheit mittels DTSQ sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36v2 wurde zur Randomisierung sowie nach 12 und 26 Wochen erfasst. Zu Beginn und Ende der Screening-Phase sowie nach 12 und 26 Wochen wurde der HbA1c-Wert. Weiterhin wurden zu allen Visiten Hypoglykämien sowie sonstige unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter ≥ 18 Jahre, $25 \leq \text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$, $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 11,0\%$, laufende Behandlung mit 2 Insulindosen für über 3 Monate, wobei es bei mindestens einer um ein Mischinsulin handeln musste. Relevante Ausschlusskriterien waren: Behandlung mit jeglichem OAD (außer Metformin), gestörte Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, proliferative Retinopathie oder Makulopathie, unkontrollierter Bluthochdruck. Die Auswertung des primären Endpunktes wurde auf Basis der ITT-Population und der per Protokoll-Population durchgeführt. Alle anderen Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt, die definiert war als alle Patienten, die randomisiert und behandelt wurden. Der primäre Endpunkt, der HbA1c-Wert, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den jeweiligen Wert zu Studienbeginn ausgewertet. Die Auswertung der Inzidenz der Hypoglykämien erfolgte in einem erweiterten Cox-Modell.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 1431

Die Studie 1431 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase IIIb „treat-to-target“-Studie, in der Insulin Detemir einmal täglich abends oder zweimal täglich morgens und abends mit Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit und Metformin oder Thiazolidindion (sofern im jeweiligen Studienland zugelassen) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus verglichen wurde. Jegliche andere orale antidiabetische Therapie (OAD) wurde abgebrochen. Die Insulindosierung wurde während der Studie so titriert, dass ein Nüchtern-Plasmaglukosezielwert von $\leq 108 \text{ mg/dl}$ erreicht wurde.

Primäres Ziel der Studie war es, Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin bezüglich des HbA1c-Wertes am Studienende zu zeigen. Sekundäre Ziele waren u.A. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf das Auftreten von Hypoglykämien, die Behandlungszufriedenheit und unerwünschte Ereignisse. Die benötigte Fallzahl wurde berechnet für einen t-Test mit zweiseitigem $\alpha = 5\%$ und einer Power von 85%, wobei die Nichtunterlegenheitsschranke bei $-0,4\%$ festgelegt und eine Standardabweichung von 1,0 sowie eine Drop-out-Rate von 15% angenommen wurde.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1 (Detemir : Glargin) mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach laufender antidiabetischer Behandlung (OAD als Monotherapie, Kombination aus mehreren OADs, OAD in Kombination mit Insulin). Patienten in den USA, die ihre Behandlung mit Thiazolidindion fortsetzten, wurden zunächst nach dieser Behandlung stratifiziert. Sowohl Patient als auch Prüfarzt war die Behandlung, die der Patient erhielt, bekannt.

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Run-in Phase, in der die Patienten die Medikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 52-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in Phase vorgenommen. Titrierung der Studienmedikation erfolgte über den ganzen Studienverlauf. Fest eingeplante Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in Phase, sowie 2, 4, 6, 12, 24, 36 und 52 Wochen nach Randomisierung statt. Die Visiten in den Wochen 8, 18, 30 und 44 der Behandlungsphase konnten in Telefongespräche umgewandelt werden, sofern sich der Patient im Zielbereich der Nüchtern-Plasmaglukose befand. Der HbA1c-Wert wurde zu Beginn und Ende der Run-in Phase und in den Wochen 12, 24, 36 und 52 der Behandlungsphase gemessen. Die Behandlungszufriedenheit mittels ITSQ wurde zur Randomisierung und nach 24 und 52 Wochen erfasst. Während aller Visiten wurden weiterhin die Körpermasse bestimmt und Hypoglykämien sowie sonstige unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter ≥ 18 Jahre bei einer Diabetesdauer von ≥ 1 Jahr, $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$, $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 11,0\%$, laufende Behandlung mit OAD oder Insulin für über 4 Monate. Relevante Ausschlusskriterien waren: Gestörte Nierenfunktion, proliferative Retinopathie, gestörte Hypoglykämiewahrnehmung. Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt, die definiert war als alle Patienten, die randomisiert und behandelt wurden. Der primäre Endpunkt und die Behandlungszufriedenheit wurden mittels ANCOVA, adjustiert für Studienland, vorheriger antidiabetischer Behandlung und korrespondierendem HbA1c-Baselinewert ausgewertet. Die Auswertung der Hypoglykämien als wiederkehrende Ereignisse erfolgte in einem Cox-Modell mit Gamma frailty model.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

Anhang E – Sensitivitätsanalysen zu Todesfällen in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Glargin vs. NPH-Insulin

Todesfälle

Distanzmaß: Differenz der Raten

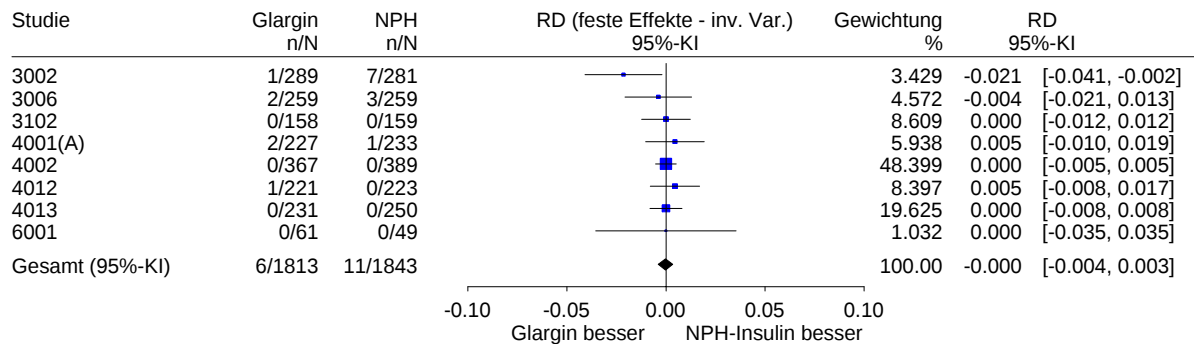
Heterogenität: $Q=5.75$, $df=7$ ($p=0.569$), $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=-0.12 ($p=0.908$)

Abbildung 37: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit festen Effekten; Distanzmaß: Differenz der Raten

Glargin vs. NPH-Insulin

Todesfälle

Distanzmaß: Relatives Risiko

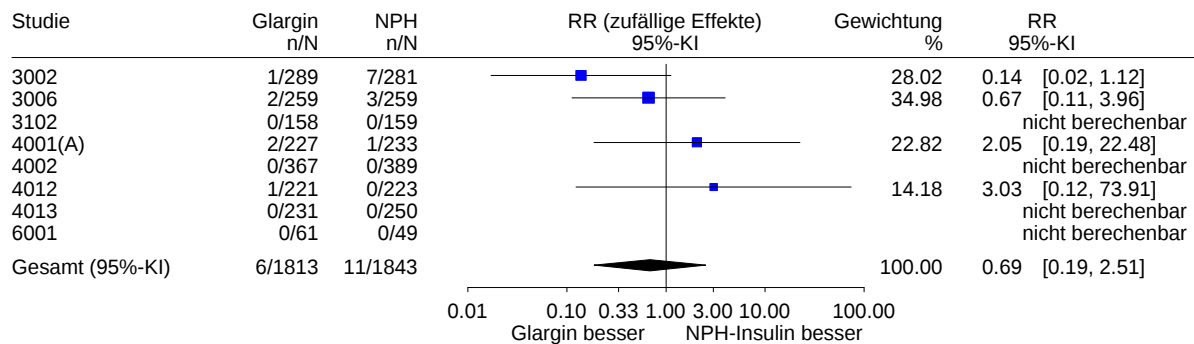
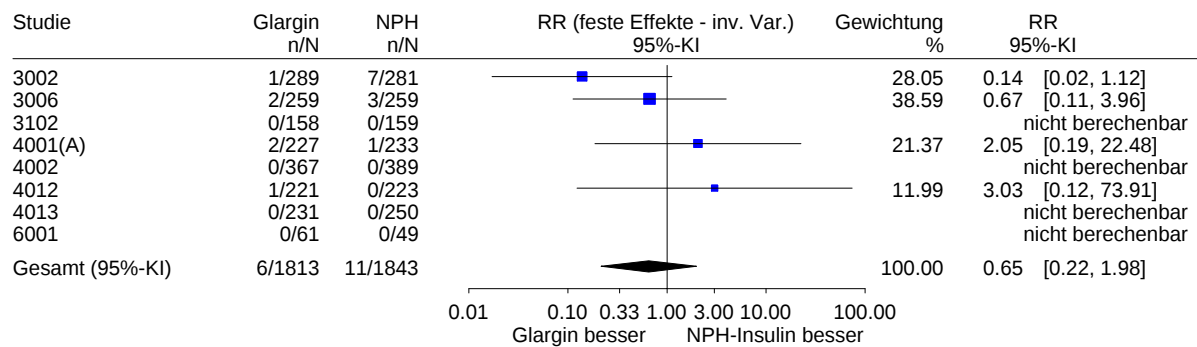
Heterogenität: $Q=3.95$, $df=3$ ($p=0.267$), $I^2=24\%$ Gesamteffekt: Z Score=-0.57 ($p=0.572$), $\tau^2=0.423$

Abbildung 38: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit zufälligen Effekten; Distanzmaß: Relatives Risiko

Glargin vs. NPH-Insulin
Todesfälle
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=3.87$, $df=3$ ($p=0.275$), $I^2=22.6\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.75 ($p=0.453$)

Abbildung 39: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit festen Effekten; Distanzmaß: Relatives Risiko

Anhang F – Anfragen an Autoren und sonstige an Studien beteiligte Personen und deren Antworten

Publikation	Angeschriebene Person, Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Inhalt/Datum)
Yokoyama 2006	H. Yokoyama; 11.08.2006	Anfragen zur Studienmethodik	12.08.2006: Keine Extensionsstudie einer anderen Studie; Ziel der Run-in Periode war die Vorbereitung der Patienten auf die Randomisierung ohne spezifische Intervention; kein Patient erfüllte den Blutzuckerzielwert < 6,0 mmol/l vor der Randomisierung; zu Studienende war Glargindosis von 23 Patienten erhöht worden.
	H. Yokoyama, 14.09.2006	Anfragen zur Studienmethodik	18.09.2006: Titrierung der NPH-Dosis wurde durchgeführt, aber aufgrund der Befürchtung nächtlicher Hypoglykämien nicht fortgesetzt.