

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

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 Insulinaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

### **Fragestellung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin

und

- die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinaloga untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

### **Methoden**

Die Methoden der vorliegenden Bewertung wurden in einem Berichtsplan vorab beschrieben. Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.10.2005 wurde am 23.10.2005 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. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 07.07.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 06.08.2009 Stellungnahmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 22.09.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht. Die

zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung sind in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ dargestellt.

Die Nutzenbewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt. Erfasst wurde der Zeitraum bis Juli 2009. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) sowie öffentlich zugängliche Studienregister und Zulassungsdokumente durchsucht. Darüber hinaus wurden die Hersteller der langwirksamen Insulinanaloga bezüglich weiterer Informationen angefragt.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen Insulin Detemir oder Insulin Glargin mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin bzw. untereinander verglichen wurden. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Die Bewertung erfolgte getrennt für Erwachsene bzw. Kinder und Jugendliche, für die untersuchten Wirkstoffe sowie die jeweils angewandten Therapieschemata (insbesondere Zeitpunkt und Frequenz der Gabe des Verzögerungsinsulins).

## **Ergebnisse – Studien mit Erwachsenen**

### Ergebnis der Recherche

Insgesamt wurden 12 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

Die 12 relevanten Studien teilten sich auf die einzelnen Fragestellungen wie folgt auf:

- In 10 Studien wurde die Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon mit derjenigen mit Humaninsulin verglichen, davon wurde in 6 Studien Insulin Glargin verwendet und in 4 Studien Insulin Detemir. Dabei wurden insgesamt 3511 Erwachsene auf die jeweiligen Behandlungsgruppen randomisiert.
- In 2 Studien wurde Insulin Detemir mit Insulin Glargin verglichen. In diese Studien wurden insgesamt 769 Erwachsene in die jeweiligen Behandlungsgruppen randomisiert.

Von den 12 relevanten Studien waren 11 herstellergesponsert. Zu diesen wurden unpublizierte Studienberichte von den Herstellern bereit gestellt, die bei der Bewertung berücksichtigt wurden. 2 Studien waren unpubliziert (1430 und 1582), so dass sich deren Bewertung alleine auf die Studienberichte stützte.

### Design und Qualität der relevanten Studien

In allen 12 Studien wurde in einem offenen Studiendesign die Anwendung langwirksamer Insulinanaloga mittels einmaliger (Insulin Glargin) oder ein- bis zweimaliger (Insulin Detemir) subkutaner Injektion untersucht. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich des Therapieschemas (z. B. ein- oder zweimal tägliche Gabe des Basalinsulins) z. T. deutlich. Innerhalb der Wirkstoffgruppen wurde daher nach Therapieschema differenziert bewertet. Auffällig war, dass in den Vergleichsstudien mit Humaninsulin in mehreren Studien die NPH-Insulin-Gabe nicht, wie gemäß Zulassung vorgesehen, optimiert (d.h. an die individuelle Situation angepasst) möglich war. Die Ergebnisse dieser Studien waren daher auf die Behandlungssituation in Deutschland nicht übertragbar.

Die maximale Behandlungsdauer betrug 2 Jahre (1 Studie zum Vergleich Insulin Detemir; die Behandlungsdauer der übrigen Studien lag zwischen 24 und 54 Wochen). Es wurde keine Studie identifiziert, die die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf Folgekomplikationen des Diabetes mellitus zum Ziel hatte.

Da alle Studien aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit der Verblindung von Patienten und Behandelnden im offenen Studiendesign durchgeführt wurden, wäre zumindest eine Verblindung der Endpunkterhebung oder der Dosistitration sinnvoll gewesen. Dies war in der Regel nicht gegeben. Aus diesem Grund wurden 9 der 12 Studien als mit „leichten Mängeln“ behaftet bewertet. Die fehlende Verblindung führte in allen Studien zu einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich subjektiver Endpunkte. Darüber hinaus wurden 2 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und 1 Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin aufgrund einer unklaren Zuteilungsverdeckung (4019, 1582) und / oder einer inadäquaten Anwendung des ITT-Prinzips (3101, 4019, 1582) als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet. Bei diesen Studien ergab sich für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

### Folgekomplikationen und Mortalität

Bezüglich der langfristigen Auswirkungen auf das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen ließen sich anhand der Studien keine Aussagen treffen.

Für die Zielgröße Gesamtsterblichkeit wurde auf Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsevaluation zurückgegriffen, da keine der Studien auf die Untersuchung der Mortalität ausgerichtet war. Beim Vergleich von Insulin Detemir vs. NPH-Insulin traten lediglich in einer Studie (1595) numerisch auffällig mehr Todesfälle unter Insulin Detemir auf. Dies war bei keiner der weiteren 3 Studien zu Insulin Detemir zu beobachten.

### *Veränderungen des Augenhintergrundes*

Für kein Therapieschema zeigten sich bezüglich des Auftretens von Veränderungen des Augenhintergrundes im Rahmen der Sicherheitsevaluation auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil der Insulinanaloga in Bezug auf die Zielgrößen Mortalität und diabetesbedingte Folgekomplikationen.

### Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

Hinsichtlich des Effekts der langwirksamen Insulinanaloga auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen ergab sich aufgrund fehlender Daten kein Beleg für einen Vorteil eines der Insulinanaloga.

### Schwerwiegende Hyperglykämien

Aus den vorliegenden Daten ließ sich für keine der Behandlungsoptionen ein Beleg für einen Vorteil bezüglich der Vermeidung schwerwiegender Hyperglykämien ableiten.

### Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung

Die Angaben zum HbA1c-Wert und den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien waren für alle Studien ausreichend transparent dargestellt. Aufgrund des starken Zusammenhangs zwischen Hypoglykämien und dem HbA1c-Wert wurden Aussagen über den Nutzen nur auf Grundlage einer gemeinsamen Betrachtung der beiden Komponenten dieser Zielgröße vorgenommen.

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, so wie berichtet, als ausreichend ergebnissicher angesehen. Bei nicht schweren Hypoglykämien wurden lediglich solche als fazitrelevant angesehen, die über eine Kombination aus Hypoglykämien-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung definiert waren, da nur diese als ausreichend messsicher angesehen wurden. Da auch diese bestätigten nicht schweren Hypoglykämien mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet waren, wurden jedoch nur solche Ergebnisse als ausreichend für einen Beleg für einen Zusatznutzen angesehen, bei denen ein hinreichend großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag. Auf Basis empirischer Evidenz wurde als obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Odds Ratio ein Wert von 0,75 angesetzt. Lag das jeweilige Konfidenzintervall vollständig unterhalb dieser Grenze, dann wurde die Wahrscheinlichkeit als sehr gering angesehen, dass der Effekt allein auf systematischer Verzerrung beruhen konnte. Dieses geplante Vorgehen kam jedoch nicht zum

Tragen, da sich in keinem Fall statistisch signifikante Unterschiede für die entsprechenden Zielgrößen zeigten.

#### *Insulin Glargin vs. NPH-Insulin*

Für alle untersuchten Therapieschemata zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schweren (nächtlichen) sowie der nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

#### *Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*

Für die Vergleiche von Insulin Detemir mit NPH-Insulin mit jeweils einmal täglicher Anwendung sowie ein- bis zweimal täglicher Anwendung ab Studienbeginn zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schweren (nächtlichen) sowie der nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Für den Vergleich von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin, jeweils einmal (zu Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf), zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schweren nächtlichen Hypoglykämien ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings die durch die Anwendungsmodalitäten des Basalinsulins bedingte fehlende Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation zu beachten. Bezüglich nicht schwerer (nächtlicher) Hypoglykämien zeigte sich ein solcher Hinweis nicht.

#### *Insulin Detemir vs. Insulin Glargin*

Zum Vergleich Insulin Detemir zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schweren (nächtlichen) sowie der nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien kein Beleg für einen Vorteil eines der beiden Insulinanaloga.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hinsichtlich des Effekts der langwirksamen Insulinanaloga auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen für 3 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin verwertbare Daten vor. Diese Studien (3001, 3004, 3101) evaluierten einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das Wohlbefinden, mit dem W-BQ22 bzw. W-BQ12. Die Ergebnisse der Studie 4019 waren nicht verwertbar.

Insgesamt ergab sich aus den Daten kein Beleg für einen Vorteil der Insulinanaloga hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

### Behandlungszufriedenheit

Die Behandlungszufriedenheit wurde in 6 Studien mit dem Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQc oder DTSQs) erfasst. Es handelte sich bei 4 Studien um den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin. In einer Studie wurde der Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und in einer weiteren Studie der Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin untersucht. Eine weitere Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin verwendete den Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire (ITSQ).

#### *Insulin Glargin vs. NPH-Insulin*

Die Ergebnisse der beiden Studien 3001 und 3004 zum Vergleich Insulin Glargin (abends) vs. NPH-Insulin (ein- oder zweimal täglich) waren heterogen. In der Studie 3004 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während in der Studie 3001 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin vorlag. Selbst bei alleiniger Betrachtung der statistisch signifikanten Studie 3001 zeigte sich allerdings kein hinreichend großer Effekt, um von einem relevanten Unterschied zugunsten von Insulin Glargin ausgehen zu können. Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf die Behandlungszufriedenheit.

Die Studie 4010 für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, zeigte einen statistisch signifikanten und relevanten Effekt zugunsten von Insulin Glargin. Dieser wurde durch die Studie 3101 jedoch nicht bestätigt. Die Ergebnisse beider Studie wurden aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als unsicher eingestuft. Insgesamt ergab sich aus den Daten kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Für keines der oben genannten Therapieschemata gab es für die Dimensionen Hyper- und Hypoglykämiewahrnehmung des DTSQ einen Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer Behandlung mit Insulin Glargin gegenüber einer Behandlung mit NPH-Insulin.

#### *Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*

Die Studie 1582 zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (jeweils einmal oder zweimal täglich) zeigte weder eine Über- noch eine Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen bezüglich der Behandlungszufriedenheit, erfasst mit dem DTSQs.

Auch für die Dimensionen Hyper- und Hypoglykämiewahrnehmung des DTSQ gab es keinen Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer Behandlung mit Insulin Detemir gegenüber einer Behandlung mit NPH-Insulin.

*Insulin Detemir vs. Insulin Glargin*

In der Studie 1372 zu Insulin Detemir vs. Insulin Glargin wurde die Behandlungszufriedenheit mit dem DTSQs evaluiert. Hier zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir. Aufgrund fehlender Angaben konnte die Relevanz des Effekts jedoch nicht eingeschätzt werden. Die Erfassung der Behandlungszufriedenheit mit dem ITSQ in der Studie 1430 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin in Bezug auf die Behandlungszufriedenheit.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Keine Studie untersuchte die Langzeitsicherheit der Insulinanaloga. Zur Einschätzung des Schadenpotenzials wurden die Ergebnisse zu folgenden einzelnen Zielkriterien herangezogen: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse; Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem wurde der Gewichtsverlauf über die Studiendauer betrachtet.

*Insulin Glargin vs. NPH-Insulin*

Es zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Auch in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

In Bezug auf den Gewichtsverlauf zeigte die metaanalytische Zusammenfassung der vorliegenden Daten keinen Nachweis eines Unterschieds zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin in Bezug auf die Änderung des Körpergewichts bzw. des BMIs.

*Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*

Es zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Auch für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

In Bezug auf die Reaktionen an der Injektionsstelle zeigten die Daten einen Hinweis für einen Nachteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Bezüglich des Gewichtsverlaufes ergab sich ein Nachweis einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Die Meta-Analyse aller Studien zeigte einen mittleren Unterschied von ca. 0,7 kg. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes blieb unklar.

### *Insulin Detemir vs. Insulin Glargin*

In der Gesamtschau ergab sich für den Komplex „unerwünschte Ereignisse einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle“ kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin. Auch bezüglich des Gewichtsverlaufs ergab sich kein Nachweis eines Unterschieds zwischen den beiden Therapieoptionen.

### Subgruppenanalysen

Für 2 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurden Ergebnisse zu verschiedenen Subgruppen berichtet (Studie 3001 und 3004). Zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin lagen nur Subgruppenergebnisse zur Studie 1335 sowie qualitative Ergebnisse zur Studie 1476 vor. Weiterhin berichtete die Studie 1372 zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin Ergebnisse zu Subgruppenuntersuchungen.

Für den vorliegenden Bericht waren insbesondere die Subgruppenanalysen zu Geschlecht und Alter relevant, die für die Zielgrößen HbA1c und Hypoglykämien durchgeführt wurden. Für keinen der Vergleiche lagen Hinweise darauf vor, dass sich die Ergebnisse geschlechts- oder altersspezifisch vom Gesamtergebnis unterscheiden (p-Wert für Interaktion jeweils  $> 0,2$ ).

## **Ergebnisse – Studien mit Kindern und Jugendlichen**

### Ergebnis der Recherche

Insgesamt wurden 5 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

In allen 5 Studien wurde die Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon mit derjenigen mit Humaninsulin verglichen, davon wurde in 2 Studien Insulin Glargin verwendet und in 3 Studien Insulin Detemir. Dabei wurden insgesamt etwa 1300 Kinder und Jugendliche auf die jeweiligen Behandlungsgruppen randomisiert.

Alle 5 relevanten Studien waren herstellergesponsert, und zu allen Studien wurden unpublizierte Studienberichte von den Herstellern bereitgestellt, die bei der Bewertung berücksichtigt wurden. 2 der 3 Studien zu Insulin Detemir waren unpubliziert (1604 und 1689), sodass sich deren Bewertung alleine auf die Studienberichte stützte.



### Design und Qualität der relevanten Studien

In allen 5 Studien wurde in einem offenen Studiendesign die Anwendung langwirksamer Insulinanaloga mittels einmaliger oder zweimaliger subkutaner Injektion untersucht. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich des Therapieschemas (z. B. ein- oder zweimal tägliche Gabe des Basalinsulins) z. T. deutlich. Auch innerhalb des Vergleichs Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (2 der 5 Studien) wurde daher nach Therapieschema differenziert bewertet. Auffällig war, dass in den Glargin-Studien die NPH-Insulin-Gabe nicht durchweg, wie gemäß Zulassung vorgesehen, optimiert (d.h. an die individuelle Situation angepasst) möglich war. Die Ergebnisse waren daher auf die Behandlungssituation in Deutschland kaum übertragbar.

Die maximale Behandlungsdauer betrug bei den Studien mit Kindern und Jugendlichen 52 Wochen (1 Studie zu Insulin Detemir). Die weiteren Studien mit Kindern und Jugendlichen umfassten eine Beobachtungsdauer zwischen 24 Wochen und 28 Wochen.

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 sinnvoll gewesen. Dies war in der Regel nicht gegeben. Die fehlende Verblindung führte in allen Studien zu einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich subjektiver Endpunkte. Darüber hinaus wurden beide Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (3003, 4030) aufgrund einer inadäquaten Anwendung des ITT-Prinzips als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet, sodass allgemein ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser Studien vorlag.

### Folgekomplikationen und Mortalität

Bezüglich der langfristigen Auswirkungen auf das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen ließen sich anhand der Studien keine Aussagen treffen.

Für die Zielgröße Gesamtsterblichkeit wurde auf Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsevaluation zurückgegriffen, da keine der Studien auf die Untersuchung der Mortalität ausgerichtet war. In den Studien mit Kindern und Jugendlichen traten keine Todesfälle auf.

### *Veränderungen des Augenhintergrundes*

Es zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil für eine der untersuchten Behandlungsoptionen in Bezug auf die Veränderungen des Augenhintergrunds bzw. des Visus bei insgesamt unzureichender Datenlage.

Insgesamt ergab sich damit kein Beleg für einen Vorteil der Insulinanaloga in Bezug auf die Zielgrößen Mortalität und diabetesbedingte Folgekomplikationen.

### Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

Hinsichtlich des Effekts der langwirksamen Insulinaloga auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen ergab sich aufgrund fehlender Daten kein Beleg für eine Überlegenheit gegenüber NPH-Insulin.

### Schwerwiegende Hyperglykämien

Insgesamt traten kaum Ereignisse zu Hyperglykämien im Rahmen der Sicherheitsevaluation auf. Aus den Daten ergab sich kein Beleg für einen Vorteil einer der Behandlungsoptionen in Bezug auf schwerwiegende Hyperglykämien.

### Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung

Die Angaben zum HbA1c-Wert und den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien waren für alle Studien ausreichend transparent dargestellt. Aufgrund des starken Zusammenhangs zwischen Hypoglykämien und dem HbA1c-Wert wurden Aussagen über den Nutzen nur auf Grundlage einer gemeinsamen Betrachtung dieser beiden Zielgrößen vorgenommen. Die Bewertung erfolgte analog der bei Erwachsenen durchgeführten Bewertung.

#### *Insulin Glargin vs. NPH-Insulin*

Beim Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigten sich bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung keine auffälligen Unterschiede bezüglich schwerer Hypoglykämien (gesamt, nächtlich) oder nicht schwerer Hypoglykämien (gesamt, nächtlich). Insgesamt ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

#### *Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin zeigten sich bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung keine auffälligen Unterschiede bezüglich schwerer Hypoglykämien (gesamt, nächtlich) oder nicht schwerer Hypoglykämien (gesamt, nächtlich). Somit ergab sich kein Beleg für einen Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Effekt der langwirksamen Insulinaloga auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in 1 Studie (4030) zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen untersucht, und zwar mit dem Diabetes Quality of Life Questionnaire for Youth (DQOLY).

*Insulin Glargin vs. NPH-Insulin*

In der Dimension Disease impact zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und zwar zuungunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin. Da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Relevanzgrenze von 0,2 lag, konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Zudem war der Effekt bei diesem patientenberichteten Endpunkt nicht groß genug, als dass er nicht allein durch das offene Studiendesign erklärt werden könnte. Bei den anderen Dimensionen des DQOLY zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil von NPH-Insulin gegenüber Insulin Glargin.

Behandlungszufriedenheit

Keine der eingeschlossenen Studien evaluierte die Behandlungszufriedenheit. Daher ergab sich kein Beleg für einen diesbezüglichen Vorteil der Insulinanaloga gegenüber NPH-Insulin.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Insgesamt wurde keine Studie mit dem Ziel des Nachweises der Langzeitsicherheit identifiziert. Zur Einschätzung des Schadenpotenzials wurden die Ergebnisse zu folgenden einzelnen Zielkriterien herangezogen: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse; Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem wurde der Gewichtsverlauf über die Studiendauer betrachtet.

*Insulin Glargin vs. NPH-Insulin*

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Reaktionen an der Injektionsstelle ergab sich kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen. Auch bezüglich des Gewichtsverlaufs gab es keinen Nachweis eines Unterschieds zwischen den beiden Therapieoptionen.

*Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich kein Beleg für ein höheres Schadenpotenzial einer der beiden Therapieoptionen. Unter Insulin Detemir zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme, und zwar im Mittel um ca. 0,4 kg/m<sup>2</sup> (gemessen am BMI). Die Relevanz dieses Ergebnisses ist unklar.

### Subgruppenanalysen

Die Studie 3003 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und die Studie 1689 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin berichteten Ergebnisse zu für den Bericht relevanten Subgruppen. Aus keiner der beiden Studien ließ sich ableiten, dass sich die Effekte in den verschiedenen Altersgruppen oder geschlechtsspezifisch relevant unterscheiden.

### **Fazit**

Der Langzeitnutzen und -schaden der langwirksamen Insulinanaloga ist generell nicht ausreichend untersucht. Nur eine der relevanten Studien hatte eine Laufzeit von 24 Monaten, die übrigen Studien liefen nur ca. 6 bis 12 Monate. Ein Großteil der Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit NPH-Insulin war zudem nur eingeschränkt zu verwerten, da das NPH-Insulin nicht optimiert eingesetzt wurde.

### Studien mit Erwachsenen

#### *Insulin Glargin vs. NPH-Insulin*

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

#### *Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. In einer der Studien zeigte sich zwar ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir bezüglich des Auftretens schwerer (nächtlicher) Hypoglykämien. In dieser Studie wurde NPH-Insulin jedoch nicht optimiert eingesetzt, sodass sich hieraus kein Zusatznutzen für Insulin Detemir ergibt.

Es gibt einen Hinweis für einen höheren Schaden von Insulin Detemir in Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem gibt es einen Nachweis einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug im Mittel nach 6 bis 24 Monaten ca. 0,7 kg. Die Relevanz des Unterschieds ist unklar.

#### *Insulin Detemir vs. Insulin Glargin*

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines Insulinanalogons gegenüber dem jeweils anderen.

Studien mit Kindern und Jugendlichen*Insulin Glargin vs. NPH-Insulin*

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

*Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Unter Insulin Detemir zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme, und zwar im Mittel von ca. 0,4 kg/m<sup>2</sup> (gemessen am BMI). Die Relevanz des Unterschieds ist unklar.

*Insulin Detemir vs. Insulin Glargin*

Keine Studie evaluierte Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin bei Kindern und Jugendlichen. Daher gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines Insulinanalogons gegenüber dem jeweils anderen.

**Schlagwörter:** Insulinanaloga, Insulin Glargin, Insulin Detemir, NPH-Insulin, Diabetes mellitus Typ 1